ARBEITEN

DES

PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUTES

ZU

DORPAT.

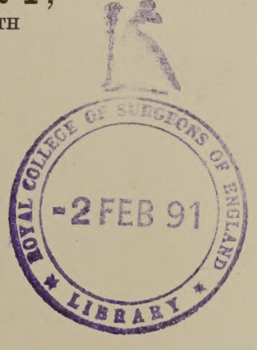
HERAUSGEGEBEN

VON

PROF. R. KOBERT,

KAISERLICH RUSSISCHEM STAATSRATH

II.



STUTTGART.

VERLAG VON FERDINAND ENKE.

1888.

Druck von Gebrüder Kröner in Stuttgart.

SEINEM HOCHVEREHRTEN LEHRER

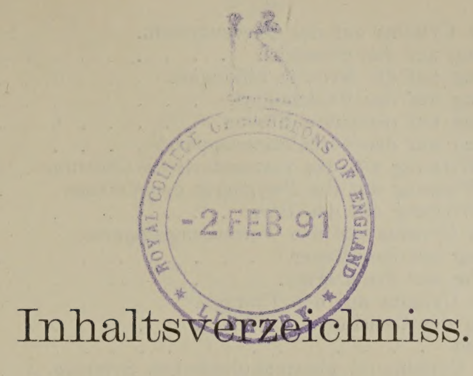
HERRN PROFESSOR

OSWALD SCHMIEDEBERG

IN DANKBARKEIT GEWIDMET

VOM

HERAUSGEBER.

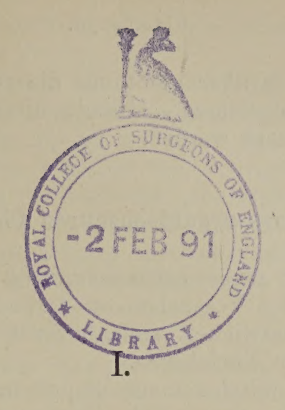


Inhaltsverzeichniss.

I. Ueber die Wirkungen des Chroms von Heinrich Pander.

II. Ueber Cytisin von Raphael Radziwillowicz.

III. Vergleichende Versuche über die giftige Wirkung der Gallensäuren von David Rywosch.



I.

Ueber die Wirkungen des Chroms.

Von

Heinrich Pander aus Riga.

In umgearbeiteter Form veröffentlicht vom Herausgeber.

Einleitung.

In der Reihe der nach neueren pharmakologischen Methoden untersuchten Metalle fehlte, wie ein Blick auf die bisher erschienenen Bände des Archivs der exp. Pathologie und Pharmakologie lehrt, bisher das Chrom, obwohl dasselbe toxikologisch entschieden eine grössere Bedeutung hat, als beispielsweise Mangan, Nickel und Kobalt. Dies war für mich die Veranlassung, Herrn Pander [1]) die im Nachstehenden wiedergegebene Arbeit anfertigen zu lassen.

Das Chrom kommt pharmakologisch in zwei Formen in Betracht, in der des Oxydes und in der der Chromsäure. Dass die Wirkung beider eine sehr verschiedene ist, steht längst fest. So sind z. B. nach H. Rousseau [2]) Chromalaun und Chromsulfat hundertmal ungiftiger als die löslichen Chromate, obwohl, wie V. Kletzinsky [3]) fand, die Alaunverbindung wohl zur Resorption kommt. Noch geringer ist die Schädlichkeit des Chromoxydhydrates, welches nach Hannon [4]) wie Magisterium Bismuthi therapeutisch verwerthet werden kann. Eine gewisse Schädlichkeit wird also den Chromoxydsalzen doch zugesprochen. Ob diese aber von der der Chromate nur quantitativ oder auch quali-

---

[1]) H. Pander, Beiträge zur Chromwirkung. Dorpat 1887. 87 pp. Mit einer Curventafel.

[2]) H. Rousseau, Contribution à l'étude de l'acide chromique, des chromates et de quelques composés du chrome. Gaz. des hôp. 1878, Nr. 141, p. 1123 (Extrait aus einem grösseren Buche über Chrom).

[3]) Kletzinsky, Wiener med. Wochenschr. 1857, Nr. 42, 43, 45, und 1858, Nr. 2, 7, 8, 20, 41, 52.

[4]) Hannon, Presse méd. 1866, Nr. 46.

tativ verschieden ist, darüber giebt uns die vorliegende Litteratur nur sehr ungenügende Aufschlüsse. Gerade dieser Punkt soll daher im Nachstehenden untersucht werden.

I. Darstellung eines organischsauren Chromoxydpräparates.

Zur Herstellung eines organischsauren Chromoxyddoppelsalzes, wie es zu nachstehenden Versuchen aus Gründen, welche in der Fachlitteratur schon oft entwickelt sind, erforderlich war, bediente sich Pander nachstehenden Verfahrens.

Es wurde aus chemisch reinem doppeltchromsaurem Kali in gleich zu beschreibender Weise eine lösliche Chromoxydverbindung hergestellt, hieraus Chromoxydhydrat gefällt, letzteres in einer organischen Säure gelöst und diese Lösung mit einem Alkali neutral resp. schwach alkalisch gemacht.

Behufs vollständiger Reduction des Kaliumbichromats wurden kleine Portionen dieses Salzes von etwa 1,5—2,0 g in heissem Wasser gelöst und filtrirt. Das warme Filtrat wird in einer Porzellanschale unter beständigem Erwärmen auf dem Wasserbade mit einer gehörigen Menge verdünnter Schwefelsäure und dann unter häufigem Umrühren von Zeit zu Zeit mit einer kleinen Portion Alcohol versetzt, was etwa in $^1/_2$—1stündigen Intervallen zu geschehen hat, bis die Reduction der Chromsäure zum Chromoxyd vollständig ist. Dies pflegt in 5—8 Stunden zu geschehen. Um sich von der Vollständigkeit des Reductionsprocesses zu überzeugen, nimmt man eine Probe der nunmehr tief blaugrünen Lösung, fügt Ammoniak in geringem Ueberschuss hinzu, wobei der hierbei sich bildende Niederschlag sehr fein vertheilt, wolkig sein muss und nicht etwa in Klumpen und Fetzen sich absetzen darf; ferner darf das Filtrat nicht gelblich aussehen (von noch unreducirtem chromsauren Kali), sondern farblos oder blass violett (ammoniakalische Chromoxydhydratlösung). Die Reduction erfolgt, falls die Lösung sehr verdünnt ist, nur schwer vollständig, so dass sich bei Wiederholung dieser Versuche wohl die Anwendung von schwefliger Säure statt Alcohol als Reductionsmittel empfehlen dürfte, da sie ausserordentlich viel schneller und vollständiger überführt. Der chemische Process, der bei obiger Reduction stattfindet, besteht bekanntlich in der Ueberführung des doppeltchromsauren Kalis in schwefelsaures Chromoxyd und schwefelsaures Kali.

Nach vollendeter Reduction versetzt man unter stetem Umrühren in der Kälte mit Ammoniak, wobei Chromoxydhydrat ausfällt. Vermeidung eines zu grossen Ueberschusses des Ausfällungsmittels empfiehlt sich. Man filtrirt und wäscht den Niederschlag schnell und sorgfältig bis zum Verschwinden der alkalischen Reaction aus und sorgt dafür, dass derselbe auf dem Filter nicht eintrocknet. Das so angefertigte Chromoxydhydrat wird in einer Porzellanschale gesammelt, und mit der organischen Säure in Pausen so lange versetzt, bis es sich vollständig aufgelöst hat.

Von organischen Säuren wurde Citronensäure, Weinsäure und Milchsäure benutzt. Letzterer gab Pander den Vorzug, so dass alle einschlägigen Experimente fast ausschliesslich mit milchsaurem

Chromoxydnatrium angestellt sind. Die Gründe, welche ihn dazu bewogen, sind folgende: 1. hält sich eine concentrirte milchsaure Chromoxydlösung, nachdem sie einmal auf ihren quantitativen Chromgehalt bestimmt ist, am besten, während bei concentrirten weinsauren und citronensauren Lösungen fortwährend nachträglich organischsaures Alkali herauskrystallisirt, organischsaures Chrom mit sich reisst und so das Procentverhältniss der Lösung an Chrom stört. 2. Geht die quantitative Bestimmung des Chroms im milchsauren Präparate viel schneller und leichter von statten, weil letzteres in Folge leichterer Löslichkeit des Chromoxydhydrates in Milchsäure, als in beiden anderen genannten Säuren, auch regelmässig weniger organische Substanz enthält und somit weniger Kohle liefert, als das citronen- und weinsaure Chromoxydnatron. In Bezug auf die Zeit ist dieses ein nicht zu unterschätzendes Moment, da milchsaures Chromoxydnatron in ca. $^1/_2$ Stunde kohlefrei geglüht werden kann, was bei einer gleichen Quantität der anderen Doppelsalze erst in ca. 7—8 Stunden oder noch später zu erreichen ist. 3. Schliesslich, und das ist das wichtigste, erzielt man mit dem milchsauren Chrom eine reinere pharmakologische Wirkung als mit den anderen Präparaten, indem citronen- und weinsaure Salze in grossen Dosen Nebenwirkungen auf das Muskelsystem ausüben, welche zum mindesten die Beobachtung stören. Man vergleiche darüber die Angaben von Hans Meyer und Steinfeld [1]).

II. Nachweis des Chroms und Bestimmung desselben.

Ehe ich die von Pander angewandte Methode der Analyse bespreche, sei es mir erlaubt, aus der Litteratur die einzige Arbeit zu besprechen, wo es sich ebenfalls um die Isolirung einer bei Thieren eingespritzten Chromverbindung handelte.

Nachdem Mosetig im Jahre 1874 darauf aufmerksam gemacht hatte, dass bei Aetzungen mit Chromsäure zu gynäkologischen und chirurgischen Zwecken, eventuell durch Resorption des Giftes schwere Erscheinungen, ja der Tod eintreten könne, untersuchte Aug. Mayer [2]) an Thieren den Verbleib subcutan eingespritzter Lösungen von Chromsäure.

Zur qualitativen Analyse wurden die Blutproben oder Organtheile in einem Porzellantiegel eingeäschert und die Asche mit Natronsalpeter und kohlensaurem Natron geschmolzen, die Schmelze in Wasser gelöst, die Lösung filtrirt, das schwach gelbliche Filtrat mit Essigsäure schwach sauer gemacht und mit einer Lösung von essigsaurem Blei versetzt. Der gelbliche Niederschlag wurde auf ein Filter gebracht, gewaschen und daselbst durch wenig sehr verdünnte Schwefelsäure zerlegt. Die durchfiltrirte Lösung wurde eingedampft und zur Vertreibung der überschüssigen Schwefelsäure erhitzt. Der Rückstand, mit Borax gemengt, gab eine smaragdgrüne Perle.

Zur quantitativen Bestimmung wurde die mit kohlensaurem Natron und Natronsalpeter geschmolzene Asche mit Wasser ausgelaugt, filtrirt, das Filtrat sammt Waschwasser mit überschüssiger Salzsäure und wässeriger Lösung von schwefliger Säure erhitzt, dann mit Ammoniak im Ueberschuss versetzt, bis zur Vertreibung des überschüssigen Ammoniaks gekocht, das Chromoxydhydrat auf

---

1) Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 20, 1886, p. 40.
2) Wiener med. Jahrbücher 1877, p. 139.

ein aschefreies Filter gebracht, gewaschen, das Filter sammt Niederschlag getrocknet und in einem gewogenen Porzellantiegel verascht. Nach Abzug des Tiegelgewichtes fand Mayer das Gewicht des Chromoxydes.

Kommen wir nun zu der von Pander benutzten Untersuchungsmethode.

Aus Lösungen organischsaurer Doppelsalze kann bekanntlich das Chromoxydhydrat weder durch Ammoniak noch Schwefelammonium herausgefällt werden, da die meisten organischen Säuren diese Fällung verhindern. Zur quantitativen Bestimmung der Chrommengen in denselben ist es daher am zweckmässigsten, die organische Verbindung in eine anorganische überzuführen und aus letzterer nach dem schon oben angedeuteten Verfahren das Chromoxydhydrat auszufällen. Hierzu wird eine bestimmte Menge der zu untersuchenden Chromlösung (etwa 10 cm) in einer Silberschale eingedampft und eingeäschert. Zur restirenden grau- oder gelbgrünen, aus Chromoxyd und chromsauren Alkalien bestehenden, von jeder organischen Beimischung ganz freien Masse fügt man Kalihydrat in etwa 3—4facher Gewichtsmenge des vorhandenen Chromoxyds behufs Aufschliessung des letzteren hinzu, da geglühtes Chromoxyd selbst in concentrirten Säuren bekanntlich unlöslich ist. Auf diese Weise wird das unlösliche Chromoxyd in lösliches Chromoxydhydrat übergeführt. Nach Auflösung der ganzen Masse in Salzsäure und nach Reduction der entstandenen Lösung, um auch das in derselben etwa vorhandene chromsaure Natron in Chromoxyd überzuführen, wird unter vorsichtiger Hinzufügung von Ammoniak, um einen Ueberschuss desselben zu vermeiden, Chromoxydhydrat ausgefällt, die Flüssigkeit durch ein aschenfreies Filter in der Wärme filtrirt, der Niederschlag sorgfältig mit heissem Wasser bis zum völligen Verschwinden der sauren Reaction ausgewaschen, getrocknet, in einem Platintiegel geglüht und als Chromoxyd gewogen.

Zu berücksichtigen ist, dass, falls die verbrauchte Menge von Kalilauge ungenügend war, um Chromoxyd in Chromoxydhydrat zu verwandeln, dieselbe Procedur noch einmal wiederholt wurde, um diesen Zweck zu erreichen. Im Grossen und Ganzen war dies nur selten nöthig, da in der Regel, falls die Kalimenge hinreichend ist, 5—10 Minuten des Glühens genügen, um die letzten Spuren der unlöslichen Verbindung aufzuschliessen.

Auch ist darauf zu achten, dass die Behandlung der aufgeschlossenen Masse mit Salzsäure in der silbernen Schale möglichst schnell geschieht, weil letztere sonst leicht angegriffen wird. Handelt es sich um die quantitative Bestimmung des Chroms in Organen, so werden diese vorher in gleich zu beschreibender Weise zerstört, im Uebrigen aber wie vorher verfahren.

Die qualitative Untersuchung bezog sich auf einzelne Organe, auf Inhalt des Verdauungstractus und auf Harn. Die auf Chrom zu untersuchenden Substanzen werden in eine so zerkleinerte Form gebracht, dass eine völlige Durchtränkung mit einer Flüssigkeit möglich ist. Die zuzusetzende Flüssigkeit ist eine concentrirte Lösung von 3 Theilen Natr. bicarb. und 1 Theil Natr. nitric.; beim Glühen dieses eingetrockneten Gemenges wird sämmtliches Chrom in lösliche chromsaure Salze übergeführt, welche mit heissem Wasser aus dem ge-

glühten Rückstande extrahirt werden können, ohne dass das Eisen der betreffenden Organe mit in Lösung geht. Die bei dieser Extractionsmethode gewonnene Flüssigkeit verräth entweder schon durch ihre gelbliche Farbe den Chromgehalt, oder dies ist nicht der Fall; dann bediente Pander sich zum Nachweis desselben folgender Methoden, von denen einige sehr empfindlich sind, so dass es sogar gelang, Chromsäure in einer Verdünnung von 1 : 40 000 genügend sicher zu erkennen.

a) Fällung als unlösliches Salz.

Chromsaure Alkalien bilden mit salpetersaurem Silber am besten in neutraler, aber auch in saurer Lösung einen purpurrothen Niederschlag; mit Bleiessig am besten in neutraler, weniger in saurer Lösung einen citronengelben Niederschlag; mit salpetersaurem Quecksilber am besten in neutraler, auch in saurer Lösung einen ziegelrothen Niederschlag; mit Chlorbarium am besten in neutraler, auch in saurer Lösung beim Stehenlassen einen hellgelben Niederschlag. Das Ansäuern resp. Neutralisiren muss immer mit organischen Säuren, etwa Essigsäure geschehen, da Salzsäure und Schwefelsäure andere unlösliche Verbindungen bilden, welche den fraglichen Niederschlag verdecken und in Salpetersäure sich die durch genannte Reagentien gefällten Verbindungen mit Ausnahme des chromsauren Bleis lösen. Dieses letztere löst sich zum Theil in Kalilauge. Diese Methode findet beim Chromnachweis in Organen manche Störungen und ist nicht sehr zu empfehlen.

b) Reduction und Fällung.

Die Lösung des chromsauren Kalis resp. Natrons wird mit Salzsäure angesäuert, erwärmt und mit Alcohol, der portionsweise zugesetzt wird, die Reduction bewerkstelligt und die reducirte Lösung dann mit warmem Ammoniak gefällt. Das gebildete Chromoxydhydrat wird ausgewaschen, geglüht und als Chromoxyd eventuell noch gewogen. Diese Methode eignet sich für grössere Chrommengen und besonders zur quantitativen Bestimmung in organischen Gemischen.

c) Als Boraxperle.

Der Vortheil des Chromnachweises in einer Boraxperle besteht darin, dass die Asche des zu untersuchenden Rückstandes direct hierzu verwerthet werden kann. Die Perle hat smaragdgrüne Farbe. Es gelang diese recht empfindliche und bequeme Reaction mit Sicherheit noch bei einer Verdünnung des Metalls von 1 : 20 000. Dieselbe Reaction lässt sich natürlich auch mit einer Perle aus Phosphorsalz anstellen.

d) Mit Wasserstoffsuperoxyd.

6—7 ccm Wasserstoffsuperoxyd werden in ein Reagenzglas gebracht, mit H_2SO_4 angesäuert und mit einer dünnen Schicht Aether

übergossen; darauf wird die auf Chromsäure zu untersuchende Flüssigkeit in kleinen Portionen hinzugesetzt unter geringem Umschütteln, wobei sich die Aetherschicht blau färbt.

Nach Böttger[1]) geht man etwas anders vor: man halte sich den wasserstoffsuperoxydhaltigen Aether vorräthig. Man stellt sich denselben leicht dar, indem man in einem Reagenzglase Baryumsuperoxydhydrat mit Aether übergiesst und in Zwischenräumen unter Umschütteln Salzsäure hinzuträufelt. So dargestellt lässt sich der Aether unbegrenzt lange aufbewahren und färbt sich beim Zusammenschütteln mit einer auch nur Spuren von freier Chromsäure enthaltenden Flüssigkeit schön kornblumenblau.

Die bekannte Empfindlichkeit dieser Reaction, welche vielleicht auf Bildung von Ueberchromsäure beruht, macht sie sehr brauchbar. Moissau hält den blauen Körper für eine Verbindung von Chromtrioxyd mit Wasserstoffsuperoxyd ($CrO_3 . H_2O_2$).

Es sei mir bei dieser Gelegenheit erlaubt, auf die grosse Brauchbarkeit des Wasserstoffsuperoxyds für die Analyse chromhaltiger Gemenge ganz im Allgemeinen und also nicht etwa nur zum Zwecke einer Farbenreaction hinzuweisen.

Beim Mischen der wässerigen Lösung der Chromsalze mit einem Ueberschusse von Kalilauge, der eine kleine Quantität Wasserstoffsuperoxyd zugesetzt ist, geht die Farbe allmählig von grün in gelb über, indem das Chromoxyd in Chromat umgewandelt wird. Die Umwandelung wird in der Wärme beschleunigt und ist nach 1—2 Minuten langem Kochen beendet. Sie erfolgt nach der Formel:

$$Cr_2(OH)_6 + 3 H_2O_2 + 4 KOH = 2 K_2CrO_4 + 8 H_2O.$$

W. J. Sell[2]) prüfte die Brauchbarkeit dieser Reaction zur massanalytischen Bestimmung des Chroms, indem er die Lösung einer bestimmten Menge Chromalaun mit der zum Wiederauflösen des zuerst entstandenen Niederschlages nöthigen Menge Kalilauge, dann mit Wasserstoffsuperoxyd versetzte, mindestens 15 Minuten lang stark kochte und in der so erhaltenen alkalischen Chromatlösung die Chromsäure nach der jodometrischen Methode (Zulkowsky's Modification) oder nach anderen Verfahren bestimmte. Auch wurde untersucht, inwieweit die Genauigkeit dieser Bestimmung durch die Gegenwart anderer Metalle beeinflusst wird. Aus den bisherigen Versuchen ergiebt sich, dass die Oxydation des Chromoxydes zu Chromsäure durch H_2O_2 eine vollständige ist, und dass die Genauigkeit des Verfahrens z. B. durch Aluminium- oder Zinksalze nicht beeinträchtigt wird. In Gegenwart von Eisen waren die Resultate allerdings zu niedrig, da Spuren von Chrom der Oxydation entgehen.

Das Wasserstoffsuperoxyd kann auch in der qualitativen Analyse zur Abscheidung der durch Ammoniak gefällten Metalle der Gruppe III überhaupt dienen. Der Niederschlag wird nach dem Auswaschen iu möglichst wenig Salpetersäure gelöst und zu einem Ueberschusse von Kalilauge gegeben, welche mit einigen Cubikcentimetern Wasserstoffsuperoxyd versetzt war. Nach 3—4 Minuten langem Kochen filtrirt man und hat im Niederschlage Eisen, Phosphate, Spuren von Mangan etc., auf welche man wie gewöhnlich prüft. Von dem Filtrate, welches alles Chrom als Chromat und alle Thonerde enthält, prüft man einen Theil mit Bleiacetat auf Chrom und den zweiten mit NH_4Cl auf Thonerde.

e) Mit Guajaktinctur.

Die Tinctur wird bereitet, indem man 1,0 Guajakharz in 100,0 Alcohol löst. Die auf Chromsäure zu untersuchende Flüssigkeit

---

[1]) Neues Repert. d. Pharmacie, Bd. 19, 1870, p. 120.
[2]) Chemical News 1886, 54, p. 299.

(ca. 5—8 ccm) wird im Reagenzglase mit verdünnter Schwefelsäure versetzt, bis sie eben sauer reagirt, darauf wird tropfenweise die Guajaklösung hinzugesetzt und leise geschüttelt, bis Trübung eintritt. Dieselbe stammt daher, dass das Guajakharz aus der alcoholischen Lösung durch Wasser weiss gefällt wird. Die Trübung, welche ohne Gegenwart von Chromsäure rein weiss ist, färbt sich bei Gegenwart derselben mehr oder weniger intensiv blau. Man setzt noch einige Tropfen der Guajaktinctur hinzu, wodurch oben eine klare Schicht entsteht, welche bei viel Chromsäure intensiv blau gefärbt ist. Die Reaction ist sehr empfindlich; sie gelang Pander mit verwerthbarer Deutlichkeit noch bei einer Verdünnung von 1 : 80 000. Sie eignet sich sehr gut zur Prüfung von Organen auf Chrom, weil sie durch andere Salze, welche sich in den Extracten, eingeäscherten Rückständen etc. derselben finden, nicht gestört wird. Immerhin aber kann sie in zweifelhaften Fällen nur als eine Controllreaction Verwerthung finden, weil auch andere Stoffe mit Guajaktinctur den bekannten blauen Ring geben.

f) Mit Decoctum ligni Campechiani.

Diese Reaction ist von dem bekannten Farbenchemiker Runge angegeben und die dabei entstehende dunkle Lösung heisst Runge'sche Tinte. Man fertigt dazu eine concentrirte Abkochung von Campechenholz an, nimmt davon eine kleine Portion und verdünnt sie mit Aq. destill. so lange, bis sie braunroth, goldgelb und zuletzt fast farblos geworden ist. Zu jeder Reaction nimmt man hiervon eine bestimmte Portion in ein Reagenzglas und kocht mehrere Minuten, bis die Lösung eine schöne, schwach, aber deutlich rosa Farbe hat. Man giesst hiervon zum späteren Vergleich die Hälfte ab und setzt zur anderen etwas von der chromsäurehaltigen Flüssigkeit hinzu. Bei einige Minuten langem Kochen verändert die Flüssigkeit ihre Farbe in Blauviolett, was die chromsäurefreie Portion nicht thut, und man kann dann durch Nebeneinanderhalten den Farbenunterschied deutlich wahrnehmen. Die Reaction gelingt noch bei einer Verdünnung von 1 : 60 000. Leider kann sie für den Nachweis des Chroms in Organen nicht gebraucht werden, da sie bei Mengen, die mit anderen Reactionen noch sehr deutlich nachweisbar sind, versagt. Wahrscheinlich wird sie durch andere in den Lösungen enthaltene Verbindungen gestört. Sie beruht vermuthlich auf dem im Campechenholz enthaltenen Hämatoxylin und kann daher wohl auch mit diesem angestellt werden.

III. Wirkung der Chromoxydverbindungen.

Von Chromoxydverbindungen, welche technisch viel benutzt werden und daher allenfalls zu Vergiftungen führen könnten, ist der Chromalaun, das Chromchlorid und das Chromgrün zu nennen.

Unter der Bezeichnung Chromgrün finden sich zwei verschiedene Farbstoffe im Handel. Der eine ist ein Gemisch von neutralem chromsauren Blei mit Berlinerblau und gehört also gar nicht zu den Chromoxydverbindungen. Der andere, welcher auch Guignet'sches

Grün genannt wird, ist ein Chromoxydhydrat von der Formel $Cr_2O(OH)_4$, welches, wie Scheurer-Kestner[1]) gezeigt hat, nebenbei borsaures Natron oder freie Borsäure beigemischt, aber nicht chemisch gebunden enthält, ja es sogar nicht unbedingt zu enthalten braucht. Diese Beimengung rührt daher, dass bei der Darstellung zunächst borsaures Chromoxyd gewonnen wird, welches aber dann in Contact mit Wasser in Chromoxydhydrat und freie Borsäure zerfällt. Wie viel von dieser wieder beseitigt wird, hängt von der weiteren Behandlung ab. Eine Mischung des Guignet'schen Grüns mit Pikrinsäure wird als Naturgrün in den Handel gebracht und ähnelt in der Farbe sehr dem Schweinfurter Grün. Abgesehen von diesen Beimischungen ist das Guignet'sche Grün nach Versuchen von Viron[2]) bei stomachaler Application unresorbirbar und daher ungiftig. Es giebt aber, wie derselbe Autor gezeigt hat, auch Formen des Chromoxydhydrates, welche in Folge einer anderen Darstellungsmethode nicht so unlöslich sind wie das Guignet'sche Grün, und daher vom Magen aus theilweise resorbirt werden und eine chronische Vergiftung bedingen. Unlöslich und daher unresorbirbar wird das Chromoxydhydrat eben nur durch Erhitzung. Auch das Chromoxydsulfat, das Chromsesquichlorür und das grüne und violette Chromsesquioxyd fand Viron giftig. Hinsichtlich letztgenannter Salze stimmen seine Untersuchungen mit denen von Rousseau[3]) einigermassen überein. Vergiftungen mit Chromoxydsalzen vom Blute aus hat bisher, abgesehen von Gmelin[4]) und Orfila[5]), niemand gemacht; Subcutanvergiftungen hat Viron zweimal mit Chromoxydsulfat und zweimal mit Chromalaun gemacht. Aber diese Versuche sind alle sehr roh, zweideutig, und erfordern eine Wiederholung. Die Versuche von Pander haben den Vorzug, dass seine Präparate keine ätzenden Eigenschaften haben und im Blute keine Gerinnung verursachen.

Allgemeine Vergiftungserscheinungen.

Alle Versuche mit dem weinsauren, citronensauren oder milchsauren Chromoxydnatron an Warmblütern verliefen subacut oder sogar chronisch. Besonders hervorstechende Vergiftungssypmtome fehlten dabei ganz. Es handelte sich meist nur um eine zunehmende Kachexie, combinirt mit den Erscheinungen einer chronischen Nephritis. Sub finem trat dann noch Durchfall, hochgradige Anämie, Abmagerung und lähmungsartige Schwäche in den Extremitäten, besonders den hinteren, ein. Im Harn und Koth war stets Chrom nachweisbar, gleichgültig, ob die Vergiftung per os oder subcutan oder intravenös stattgefunden hatte. Eiweiss und Cylinder waren im Harn merk-

---

[1]) Bullet. de la société chim. 1865, janv., p. 23, und juin, p. 413; Journ. f. pract. Chem. 94, p. 415, und 95, p. 498.

[2]) Viron, Contribution à l'étude physiologique et toxicologique de quelques préparations chromées. Thèse de Paris 1885, 88 pp.

[3]) Siehe das Citat auf p. 1.

[4]) C. G. Gmelin, Versuche über die Wirkungen des Baryts, Strontians, Chroms etc. auf den thierischen Organismus. Tübingen 1824.

[5]) Orfila-Krupp, Lehrbuch der Toxikologie. 5. Aufl., 1853, p. 58.

würdiger Weise nicht regelmässig zu finden, selbst wenn die Section die ausgeprägtesten Symptome der Nierenentzündung ergab. Zucker im Harn, wie Viron es angiebt, hat Pander bei seinen Versuchsthieren nie gefunden; Hautulcerationen, die von demselben Autor beschrieben sind, konnte er auch nicht beobachten. Einmal trat bei einer trächtigen Hündin eine Woche vor dem Tode Frühgeburt ein. Von krampfartigen Erscheinungen war nie etwas zu bemerken.

Die Vergiftungserscheinungen an Fröschen sind im Wesentlichen dieselben. Pander benutzte zu diesen Versuchen citronensaures, weinsaures und milchsaures Chromoxydnatron. Die Dauer der Intoxication betrug meist 1—2 Wochen; das Minimum waren 4, das Maximum 20 Tage. Die Einzeldosis pro die betrug 0,0015—0,0040 g Cr; die Gesammtdosis bis zum Tode schwankte zwischen 0,010—0,025 g Cr. Wenn man absieht von den fibrillären Muskelzuckungen und temporären krampfartigen Bewegungen in den Extremitäten, die durch die organischen Säuren (Citronen-, Wein-, weniger Milchsäure) bedingt waren, so blieb nur ein chronisches Siechthum mit sub finem eintretenden Oedemen und paretischen Erscheinungen Gegenstand der Beobachtung. Unter 23 Fröschen, die mit Chromoxydsalzen vergiftet wurden, zeigten nur 2 Hauthämorrhagien am Steiss und den Extremitäten, ferner einer von diesen beiden, welcher am längsten, nämlich 20 Tage lebte, Hautdefecte an den dem Boden aufliegenden Partien der Extremitäten.

Sectionsbefund.

Bei den Sectionen der Frösche stellte sich heraus, dass das Herz von der Chromwirkung wenig oder gar nicht beeinflusst wurde, indem es gewöhnlich post mortem noch weiter schlug oder doch wenigstens durch mechanischen Reiz noch zu Contractionen veranlasst werden konnte. Viermal liessen sich Hämorrhagien in der Musculatur der Oberschenkel nachweisen. Am Magen und Darm fanden sich bei Fröschen keine bemerkenswerthe Veränderungen. Diese letzten beiden Punkte sind es, in welchen die Chromwirkung bei Fröschen und Warmblütern aus einander geht, wohl aber nur scheinbar. Denn auch bei Warmblütern treten, wie ich hier gleich vorwegnehme, Hämorrhagien auf, nur sind sie anders localisirt.

Hinsichtlich des Sectionsbefundes der Warmblüter ist die Bemerkung vorauszuschicken, dass, sowohl bei subcutaner als auch bei interner Application (per os), die Sectionsbefunde die gleichen waren; dass also das organischsaure Chromoxydnatron, entgegengesetzt dem Verhalten des chemisch so nahe stehenden Mangans, vom Magendarmcanal aus leicht resorbirt wird[1]). Die wichtigsten Veränderungen post mortem finden sich am Verdauungstractus, den Nieren und am Blut.

Am ganzen Magendarmcanal finden sich mehr weniger deutlich ausgeprägt: Injection, Epithelnecrose (bis zu croupösen und

[1]) Selbstverständlich wurden die von Kobert und Cahn angegebenen Cautelen beim Eingeben des Mittels beobachtet. Vergl. darüber Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 16, 1883, p. 45, und Bd. 18, 1884, p. 50.

diphtheritischen Membranen), Ecchymosen von verschiedener, meist geringer Grösse, zuweilen in Ulceration übergehend, besonders am Magen, ferner Schwellung und Pigmentirung, eventuell Ulceration der folliculären Apparate, sowohl der solitären Follikel, als auch der Peyer'schen Plaques.

Im Magen ist der Prädilectionssitz der Veränderungen die Regio cardiaca und die Curvatura minor, im Dünndarm, wo sämmtliche Veränderungen am stärksten auftreten, befinden sich dieselben im untersten Theil, von der Ileocöcalklappe nach oben zu an Intensität abnehmend. Blind- und Dickdarm sind meist wenig, aber doch deutlich afficirt.

Am Blut fällt schon makroskopisch die himbeerfarbene, an leukämisches Blut erinnernde Beschaffenheit auf. Ich will nicht unterlassen, darauf hinzuweisen, dass dieselbe in ähnlicher Weise auch durch organischsaure Salze ohne Chrom erzeugt wird. Mikroskopisch findet man im Blute Verminderung der weissen und Veränderung der rothen Blutkörperchen.

Was das Herz anlangt, so wurde einige Male Endocarditis constatirt. An den Gefässen fanden sich Hämorrhagien und Ecchymosen, welche ausser auf der Blutalteration oder, sogar ganz abgesehen von dieser, auch auf einer pathologischen Veränderung der Gefässwände und zwar zunächst der Intima beruhen dürften.

An den Nieren liess sich in allen frischen Fällen Nephritis parenchymatosa nachweisen, zu welcher sich bei längerer Dauer interstitielle Nephritis hinzugesellte. Gerade die Untersuchung der Nieren war einer der Hauptpunkte gewesen, auf welche bei dieser Arbeit von vorn herein geachtet wurde. Es ist nämlich für die Vergiftung mit Chromaten das Entstehen einer Nephritis längst bekannt, während für Chromoxydsalze eine sichere Angabe bisher nicht vorlag. Weiter unten wird auf diese Nephritis, welche bei beiden Arten der Vergiftung die gleiche ist, noch einmal zurückgekommen werden.

Verhalten der Circulationsorgane bei der Vergiftung.

Um den Einfluss der Doppelsalze des Chromoxyds auf die Herzthätigkeit und das Gefässsystem genauer zu studiren, wurden folgende Blutdruckversuche ausgeführt. Es wurde zuerst ein Hund mit einer concentrirten Lösung von milchsaurem Chromoxydnatrium nach Möglichkeit acut vergiftet. Zur Controlle, wieviel von den hier constatirten Erscheinungen der Milchsäurewirkung zukämen, wurde ein zweiter Hund zu gleichem Experiment mit concentrirter (10%iger) Milchsäurelösung, die mit Natrium carbonicum bis zur schwach alkalischen Reaction gesättigt war, vergiftet. Das Resultat dieser Versuche war in Kürze folgendes: Das Chrom hat als Chromoxydverbindung keinen irgend specifischen Einfluss auf Herzaction oder Blutdruck. Die Milchsäure dagegen wirkt in sehr grossen Dosen narcotisch und setzt wie fast alle Narcotica den Blutdruck herab. Wenn bei den Versuchen von Heinrich Mayer[1]) keine narcotische

[1]) Mayer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 21, 1886, p. 119.

Wirkung eintrat, so liegt dies wohl daran, dass bei unseren Versuchen viel grössere Dosen zur Verwendung kamen. Es soll gern zugegeben werden, dass therapeutisch diese schlafmachende Wirkung der milchsauren Salze nicht in Betracht kommen kann. Zugleich konnte wiederum constatirt werden, dass die Chromoxydpräparate Ecchymosen im Darmcanal bewirken.

Im Nachstehenden folgt zunächst das Protokoll einer Vergiftung mit milchsaurem Natron. Es handelte sich um einen Hund von 4440 g, dessen Carotis mit dem Schreibkymographion verbunden war. Die Injectionen erfolgten in die Jugularvene. Die Tabelle enthält die Mengen milchsauren Natrons, welche auf einmal (natürlich langsam) injicirt wurden, berechnet auf freie Milchsäure.

Zeit.	Injicirte Milchsäure in ccm.	Blutdruck in mm Hg., direct am Manometer abgelesen.	Puls in 30 Sec.	Bemerkungen.
11′ 45″	—	120—140	55	
11′ 50″	0,25	120—180	—	Das Thier ist aufgeregt, tiefe Athmungen, frequenter Puls.
11′ 55″	0,25	120—180	—	
12′ 0″	0,25	110—160	—	
12′ 10″	0,25	100—140	52	Athmung wird ruhiger, oberflächlich, Puls schnell, regelmässig. Das Thier schläft ein.
12′ 16″	0,25	ca. 80	42	Respiration wird schwächer, hört auf; Puls flatternd.
12′ 20″	0,25	—	—	Gerinnung. Künstliche Respiration. Nat. Athmung kommt wieder; Puls voller.
12′ 30″	—	—	—	Der Hund reagirt wieder lebhaft auf äussere Reize.
12′ 55″	—	—	—	Respiration regelmässig und langsam. Puls weniger voll als vorher.
1′ 0″	0,25	100—140	56	
1′ 3″	0,25	100—140	44	Es tritt wieder Narcose ein.
1′ 8″	0,25	100—140	48	Puls wird voller.
1′ 13″	0,25	—	—	Gerinnung.
1′ 16″	0,25	—	52	Erbrechen.
1′ 30″	0,25	80—100	—	Respiration flach, Puls voll, beide regelmässig.
1′ 35″	0,50	ca. 80	48	
1′ 40″	0,50	ca. 80	52	Diese Stelle der Curve ist in der Pander'schen Dissertation abgebildet.
2′ 0″	0,50	ca. 80	49	Tiefe Narcose: der Versuch wird abgebrochen.
2′ 10″	—	—	—	Exitus letalis, unter gleichzeitigem Aufhören der Respiration und Herzthätigkeit. Künstliche Respiration hilft nichts.

Dieser Versuch ergiebt, dass das milchsaure Natron in einer Dose, welche 4,5 g Milchsäure entspricht, narcotisch wirkt und den Blutdruck herabsetzt. Der Puls wird dabei (wie die Pander'sche Zeichnung zeigt), sehr schön regelmässig und kräftig.

Unter ganz ähnlichen Symptomen verlaufen auch die Injectionen von milchsaurem Chromoxydnatron, wie folgendes Protokoll zeigt.

Blutdrucksversuch mit milchsaurem Chromoxydnatron an einem Hunde von 5,0 kg. Die linke Carotis wird mit dem Kymo-

graphion verbunden, in die rechte V. jugul. ext. wird injicirt. Die Lösung enthält im Cubikcentimeter 0,1219 g Cr; die Milchsäuremenge ist in toto der des vorigen Versuchs ungefähr gleich.

Zeit.	Injicirte Lösung in ccm.	Blutdruck in mm Hg.	Puls in 30 Sec.	Bemerkungen.
12′ 30″	—	140—160	48	
12′ 35″	1,25	120—160	37	Respiration beschleunigt, Puls voll.
12′ 42″	1,25	um 120	35	
12′ 47″	2,50	um 120	39	
12′ 55″	2,50	120—140	40	Respiration noch schneller, aber regelmässig, Puls voll.
1′ 2″	2,50	120—140	38	
1′ 8″	2,50	um 120	41	
1′ 15″	2,50	120—140	39	
1′ 21″	2,50	um 120	42	
1′ 26″	2,50	120—130	44	
1′ 35″	2,50	110—120	49	Respiration oberflächlich, Puls klein, aber regelmässig.
1′ 40″	2,50	105—120	43	Nach jeder Injection steigt der Blutdruck ein wenig an, um bald auf eine constante Höhe wieder herabzusinken.
1′ 46″	2,50	100—120	48	
1′ 52″	2,50	100—120	46	
2′ 0″	2,50	100—120	42	
2′ 7″	2,50	um 100	54	
2′ 14″	2,50	um 110	65	
2′ 19″	2,50	100—110	62	
2′ 25″	2,50	90—110	55	
2′ 34″	2,50	um 100	57	Es wird tiefgrüner Harn (140 ccm) gelassen.
2′ 40″	2,50	um 100	50	
2′ 47″	2,50	90—100	60	
2′ 52″	2,50	80—100	52	
2′ 57″	2,50	80— 90	57	
3′ 2″	2,50	um 80	56	Es tritt Bewusstlosigkeit und Anästhesie ein. Die Respiration wird tiefer und langsamer. Puls klein, regelmässig.
3′ 7″	2,50	70— 80	56	
3′ 12″	2,50	60— 70	53	
3′ 16″	2,50	60— 80	40	Von nun ab bewirken auch die Injectionen keine vorübergehenden Blutdrucksschwankungen.
3′ 20″	2,50	50— 65	50	
3′ 25″	2,50	50— 60	49	
3′ 30″	2,50	40— 60	43	
3′ 34″	2,50	um 50	40	
3′ 38″	2,50	50— 60	50	
3′ 42″	2,50	40— 60	44	
3′ 46″	2,50	30— 50	40	
3′ 51″	2,50	30— 60	44	
3′ 56″	2,50	30— 50	44	
4′ 0″	2,50	um 40	44	Harnentleerung ca. 100 ccm.
4′ 25″	2,50	um 50	44	Thier befindet sich in einem ganz ähnlichen Zustande wie das vorige Thier am Ende des Versuches.
4′ 32″	2,50	um 40	46	
4′ 43″	2,50	um 40	35	
4′ 48″	2,50	um 40	42	Respiration und Puls regelmässig und langsam, wie die von Pander abgebildete Curve zeigt.
4′ 54″	2,50	30— 40	42	

Der Versuch zeigt, dass irgend eine specifische Chromwirkung nicht zu Tage tritt, trotzdem 12,5 g Cr injicirt war.

Der Versuch wurde abgebrochen, da der Hund sich offenbar sub finem befand. Das Thier wird jetzt, so weit es ging, aus der Carotidenöffnung verblutet und darauf, um das Blut aus den Organen zum Zweck der Analyse wegzuschaffen, durch die Carotis 3 %iger Rohrzucker-

lösung [1]), nachdem die Jugularis ext. und int. dextr. eröffnet worden waren, injicirt. Auf diese Weise wurden ca. 2 Liter Zuckerlösung und 1 Liter 0,75 % ige Chlornatriumlösung durch das Gefässsystem vermittelst einer Spritze getrieben. Herzschlag und Athmung waren während dessen noch vorhanden. Nachdem diese aufgehört hatten, wurde der Thorax schnell eröffnet, durch den Aortenbogen dieselbe Lösung injicirt, und durch die Vena cava ascendens kurz vor dem Herzen Abfluss geschaffen. Es wurde nun so lange durchgespült, bis durch die Vene vollkommen klare Flüssigkeit abfloss, wozu noch 5 Liter Lösung nöthig waren. Abgesehen von dem Blutdrucksexperimente als solchem, bot dieser Versuch noch interessante Aufschlüsse in Betreff der Ausscheidung und Deposition des Chroms in den verschiedenen Organen. In den blutfreien eingeäscherten Organen fand sich nämlich das Chrom wie folgt vertheilt:

Magenwand	0,06 g Cr	= 0,28 g Cr
Mageninhalt	0,05 „ „	
Dünndarmwand	0,10 „ „	
Dünndarminhalt	0,03 „ „	
Dickdarmwand	0,02 „ „	
Dickdarminhalt	0,02 „ „	
Leber	0,29 „ „	= ca. 0,30 g Cr
Galle nicht genau bestimmt, etwa	0,01 „ „	
Nieren	0,07 „ „	= 9,07 g Cr
Harn 350 ccm ca.	9,00 „ „	
Pancreas	0,04 „ „	
Harnblase	0,03 „ „	
Blut	0,18 „ „	
	9,90 g Cr.	
Es vertheilen sich auf verloren gegangenes Blut, Fäces, auf Muskeln, Gehirn, Lungen etc.	2,60 „ „	
Im Ganzen erhielt das Thier	12,50 g Cr.	

Am meisten, nämlich 72 % des injicirten Chroms, fand sich im Harn, demnächst enthielt am meisten die Leber, mit der Galle zusammen etwa 0,3 = 2,4 %; erst dann folgt der Verdauungstractus mit seinem Inhalt zu 0,28, mit den verlorenen, nicht beträchtlichen Fäces wahrscheinlich zu höchstens 0,3 g Cr = 2,4 %. Auffallend ist, dass das Blut sich so schnell des Metalls entledigt hatte.

Aus diesen Analysen erhellt ohne Weiteres, dass die Nieren der hauptsächlichste Eliminationsweg sind, und dass erst nach ihnen in viel geringerem Masse derselben Function der Magendarmcanal und die Leber unterliegen. Bekanntlich ist beim Mangan gerade der Darm die Hauptausscheidungsstätte.

Von pathologisch-anatomischen Veränderungen, die bei dieser Vergiftung gefunden wurden, sind folgende zu erwähnen: am Endocard des linken Ventrikels viele Hämorrhagien, ebenso an den Pleuren.

---

[1]) Diese Lösung hat Dr. Zaleski zum Ausspülen der Organe als sehr brauchbar befunden, und dieselbe erwies sich auch bei diesem Versuche als recht gut.

An den oberen und unteren Partien der Dünndarmschleimhaut feine Ecchymosen, im mittleren Abschnitt blutig untermischter Inhalt. Das Blut, in nicht verschlossenen Glasgefässen aufbewahrt, gerann erst am 4. Tage. In einem Gefässe bestand die untere, 70 ccm einnehmende Partie aus dunkelrother deckfarbener Flüssigkeit, während oben eine klare tiefgrüne Schicht von 3 ccm darüberstand. Die Nieren waren in der Markschicht diffus grün gefärbt und durchweg entzündet.

Es mögen jetzt die Protokolle derjenigen Versuche folgen, welche es sich nicht lohnt, im Einzelnen zu besprechen, die aber doch wichtig genug sind, um hier abgedruckt zu werden.

IV. Protokolle der Versuche mit organischsaurem Chromoxydnatron.

1. Subcutane Vergiftungen.

Zur subcutanen Injection wurde mit Ausnahme der Versuche Nr. 9, 10 und 11 stets milchsaures Chromoxydnatrium benutzt. Die injicirten Mengen sind auf metallisches Chrom berechnet.

1.

Junges Kaninchen 550 g. Erhält am 1. Tage 3, am 2. Tage 1 Injection à 0,094 g Cr. Tod am 2. Tage. Gesammtdosis 0,38 g Cr.

Section: Am Magen und Darm keine auffälligen Veränderungen. Im Harn kein Albumin, kein Zucker, wenig Cylinder, einige Epithelzellen der Nierencanäle und etwas Chrom. Nieren trübe, leicht hyperämisch. Mikroskopischer Befund an den Nieren: Am Epithel der gewundenen Canälchen Schwellung, Trübung. Verlust der Zellcontouren, körniger Zerfall des Protoplasmas. Die Zellen erscheinen zum Lumen des Canälchens hin wie angefressen, stellenweise befindet sich nur ein schmaler Protoplasmasaum auf der Basalmembran. Die Kerne haben ihre Tinctionsfähigkeit grösstentheils verloren, stellenweise sind sie unsichtbar, stellenweise schwach gefärbt, sitzen an vielen Stellen nur noch locker in den zerfallenen Zellen, oder befinden sich schon frei im Lumen der Harncanälchen. In letzterer findet sich körniges trübes Exsudat. Die Glomeruli sind geschwellt; Exsudat in den Capselräumen. Blutgefässe sehr erweitert. In den geraden Canälchen geringe Trübung und schwächere Kernfärbung, am geringsten und kaum constatirbar ist die Veränderung in der Pyramidenspitze.

Bemerkung: Die mikroskopischen Untersuchungen wurden an in Alcohol gehärteten und mit Alauncarmin gefärbten Präparaten gemacht.

2.

Junges Kaninchen, 850 g. Erhält 4 Tage hindurch je 0,16 g Cr, am 5. Tage 0,32 g. Tod am 7. Tage. Gesammtdosis 0,96 g Cr. Intra vitam zunehmende Abmagerung.

Section: Magen und Darm nicht auffallend verändert.

Darminhalt flüssig, enthält Chrom. Im Harn Chrom, Albumin, kein Zucker, keine Cylinder. Nieren trübe, weich. Diffuse, hochgradige Schwellung, Trübung und körniger Zerfall an den Epithelien der gewundenen Canälchen, an den geraden Canälchen dieselben Veränderungen, aber in viel geringerem Grade. In den breiten Sammelröhren ist das Epithel sehr wenig afficirt, nur die Kerne sind blass. In der Rindensubstanz massenhaft theils granulirte, theils hyaline schollige Cylinder, in der Marksubstanz weniger. Hier sind sie so dick, dass sie das Epithel der Sammelröhren ganz platt drücken. Glomeruli geschwellt, in den Capselräumen körniges Exsudat.

3.

Junges Kaninchen, 780 g. Erhält an den ersten 4 Tagen je 0,02 g Cr, am 5. Tage 0,03, am 6. und 7. Tage je 0,3 g. Tod am 8. Tage. Gesammtdosis 0,7 g Cr.

Section: Bauchwandung grünlich. Magen und Darm blass. Inhalt dünnflüssig, grünlich. Im Harn Albumin, Chrom, keine Cylinder, kein Zucker. Nieren trübe und hyperämisch, nur das Mark blass. Epithelien der Rinde gequollen, structurlos, stellenweise zum Lumen hin wie angefressen. Kerne farblos; das Lumen der Canälchen mit trüben körnigen Massen und hellen granulirten Cylindern erfüllt, stellenweise ist es ganz aufgehoben und die Canälchen erscheinen in homogene schollige Stränge verwandelt. Je näher zur Nierenoberfläche, um so hochgradiger die Veränderungen, in der Grenzschicht sind sie schon sehr gering, und an den breiten Sammelröhren erscheint das Epithel normal. — In den Glomeruluscapseln körniges Exsudat. Erweiterte Blutgefässe, geringe interstitielle Zellinfiltration in den Pyramiden und der unteren Nierenkapsel.

4.

Junges Kaninchen, 1,11 Kilo. Tägliche Dosis 0,07—0,15 bis 0,30 g Cr; 12 Injectionen. Gesammtdosis 1,4 g Cr, Dauer 15 Tage. Abmagerung und Schwäche. Gewicht nach dem Tode 0,74 kg.

Section: Magen fast leer; seine Schleimhaut trübe, etwas geröthet und in der Gegend der Cardia mehrere kleine Ecchymosen. Gesammte Darmschleimhaut injicirt, an der Theilungsstelle der Schleimhautgefässe Hämorrhagien, spärlich im Duodenum, nach unten zum Ende des Ileums an Menge zunehmend. Im Harn Albumin, Chrom. Nieren vergrössert, weich, trübe. Epithelnecrose in den gewundenen und geraden Canälen, in ersteren hochgradriger; Epithel trübe, stellenweise glasig geschwollen, Zellcontouren geschwunden, Kerne nicht tinctionsfähig. Massenhaft theils glänzende, gelblich aussehende, theils helle, leicht körnige Cylinder in den Canälchen, besonders der Rinde. Schwellung der Glomeruli, starkes Capselexsudat. Geringe interstitielle Zellinfiltration.

5.

Erwachsenes Kaninchen, 1,55 kg. Tägliche Dosis 0,07 bis —0,15—0,30 g Cr. Gesammtdosis 1,6 g Cr, Zahl der Injectionen 11,

Dauer 15 Tage, Gewicht nach dem Tode 1,12 kg. Am vorletzten Tage sehr schwach, bleibt, auf die Seite gelegt, so liegen, wobei die Hinterbeine die grösste Schwäche zeigen. Stuhl in den letzten Tagen mit glasigem Schleim gemischt.

Section: An der Magenschleimhaut Epitheltrübung und theils mehr, theils weniger ausgedehnte oberflächliche Substanzverluste. Darm von normalem Blutreichthum. Im untersten Abschnitte des Ileums zahlreiche ansehnliche Ecchymosen. Peyer'sche Plaques und solitäre Follikel infiltrirt. Im Harn Albumin und Chrom, aber keine Cylinder. Nieren gross, weich, sehr blutreich. Hochgradige Epithelnecrose in den gewundenen Canälchen mit blassen und glänzenden Cylindern. Die Epithelerkrankung zieht sich bis in die Pyramidenspitzen, nur ist sie hier schwächer.

6.

Erwachsenes Kaninchen, 1,6 kg. Tägliche Dosis wie beim vorhergehenden. Dieselben Symptome, nur nicht die grosse Schwäche am vorletzten Tage. Tod am 15. Tage. Gewicht 1,45 kg.

Section: Magenschleimhaut besetzt mit vielen punktförmigen bis linsengrossen Hämorrhagien, theils frischeren, theils älteren Datums; auch ein Ulcus ist bereits vorhanden. Im Duodenum eine Ecchymose. Im Dünndarm finden sich letztere verstreut, aber überall. Nach unten werden sie zahlreicher. An einzelnen Darmpartien starke Gefässinjection, immer auf kleine Gebiete begrenzt. Derartige Partien finden sich im Verlauf des ganzen Dünndarms hier und da und nehmen nach unten an In- und Extensität zu. Starke Schwellung der Peyerschen Plaques und solitären Follikel, besonders in den unteren Partien. Im Dickdarm einige Ecchymosen. Lungen sehr blass. Nieren sehr weich, trübe, blutarm. Starke Epithelveränderung in der Rinde, in der Grenzschicht geringer, wenig in den geraden Canälchen, aber doch deutlich: Schwund der Zellgrenzen und Farblosigkeit der Kerne. Massenhaft glänzende Cylinder. Glomeruli geschwellt, Blutgefässe erweitert.

7.

Junges Kaninchen, 1,02 kg. Tägliche Dosis 0,07—0,15 bis 0,30—0,38 g Cr; Schwäche; gegen Ende Durchfall. Gesammtdosis 3,12 g Cr. Zahl der Injectionen 17, Tod am 21. Tage. Gewicht 0,92 kg.

Section: Magenschleimhaut trübe, im Fundus eine ältere Hämorrhagie. Darm im oberen Theil wenig injicirt, im unteren normaler Blutgehalt, aber geschwellte Follikel und Plaques, letztere auch im Blinddarm stark vergrössert. Im Inhalt des Dünndarms etwas Chrom, im Inhalt des Magens etwas weniger Chrom, in dem des Dickdarms nur Spuren von Chrom und im Blinddarminhalt gar kein Chrom nachweisbar. Blutcoagula aus dem Herzen enthalten ziemlich viel Chrom. Ein Theil der mit 3 %iger Rohrzuckerlösung durchspülten Leber enthält Spuren von Chrom. Harn tiefgrün, enthält Albumin, viel Chrom, dunkle, granulirte und helle homogene Cylinder; Nieren

gross, weich, blutreich und durchweg sehr trübe. Hyaline Epitheldegeneration, am stärksten in der Rinde, am schwächsten in den Pyramiden. Viele glänzende Cylinder in Rinde und Mark. Die Zellen erscheinen gequollen, zu hyalinen Schollen verbacken. Kerne tinctionsfrei. Die Umwandlung des Epithels zu Cylindern lässt sich deutlich erkennen. Blutgefässe stark erweitert. Interstitielle Zelleninfiltration. Glomeruli geschwellt, Capselräume meist geschwunden, stellenweise sehr eng, in denselben körniges Exsudat.

8.

Junges Kaninchen, 730 g. Tägliche Dosis 0,03—0,07—0,15 g Cr. Gesammtdosis 1,5 g Cr. Zahl der Injectionen 18. Tod am 22. Tage. Gewicht 650 g. Intra vitam hochgradige Abmagerung, zunehmende Schwäche und in der letzten Zeit Durchfall. Am vorletzten Tage kann das Thier, auf die Seite gelegt, nur mit vieler Mühe sich aufrichten, wobei die Hinterbeine noch schwächer sind als die vorderen und nur kurze, unausgiebige Bewegungen machen. Am letzten Tage kann das Thier sich nicht mehr aus der Seitenlage aufrichten.

Section: Magenschleimhaut zeigt an mehreren Stellen Hämorrhagien, die nicht ganz frischen Datums sind, ferner trübes Epithel und mehr oder weniger ausgedehnte Substanzdefecte, flache Ulcera. Im Dünndarm vereinzelte Hämorrhagien und stellenweise Injection mehr in den unteren Partien. Daselbst auch die Peyer'schen Plaques stark geschwollen und grau gefärbt. Im Blinddarm am blinden Ende starke Schwellung der folliculären Apparate, sonst daselbst wie auch im Dickdarm nichts Besonderes. Im Inhalt des Dünn- sowie Dickdarms deutlich Chrom. Harn grünlich, leicht trübe, enthält Albumen und Chrom. Nieren blass, trübe, weich. Epitheldegeneration in der Rinde recht beträchtlich, in den geraden Canälchen gering. In den letzteren finden sich Cylinder, Zellendetritus, zerfallene Kerne etc. In den breiten Sammelröhren sind die Zellencontouren nicht mehr sichtbar, sondern nur blasse Kerne und etwas trübes Protoplasma. Glomeruli geschwellt. Interstitielle Zelleninfiltration.

9.

Junges Kaninchen, 700 g. Tägliche Dosis in den ersten 4 Tagen 0,01 g Cr, nahher 0,022 g Cr in Form von weinsaurem Chromoxydnatron (dieselbe Lösung wurde auch zu Versuch 10 und 11 gebraucht). In dem einige Male untersuchten Harn war kein Eiweiss nachweisbar. Abmagerung. Gesammtdosis 0,26 g Cr. Zahl der Injectionen 13, Tod am 23. Tage.

Section: An der vorderen Magenwand ein perforirendes Ulcus, welches aussen mit Blutcoagulis bedeckt ist, die mit der Leber verklebt sind. Darm im Allgemeinen anämisch, Inhalt dünnflüssig. In der Mitte des Dünndarms eine ca. 20 ccm lange stark injicirte Partie; diese enthält feste Kothballen, welchen Blut anhaftet. Im Dünndarminhalt Chrom. Im Harn keine Cylinder und kein Albumen. Nierencapsel leicht abziehbar, Grenzschicht blutreich, trübe. Starke interstitielle Zelleninfiltration, am reichlichsten im Mark. Epithelnecrose

geringen Grades in den gewundenen Canälchen. Epithelien der geraden Canälchen kaum afficirt. In den Glomeruluscapseln etwas körniges Exsudat, welches in Form kleiner Fetzen der Capselwand anhängt. Blutgefässe erweitert.

10.

Junges Kaninchen, 750 g. Tägliche Dosis wie beim vorigen. 19 Injectionen. Gesammtdosis 0,4 g Cr. Allmählige Kachexie und plötzlicher Tod am 30. Tage.

Section: Am Magen und Darm keine auffälligen Veränderungen. Im Harn Chrom, spärliche granulirte Cylinder, reichlich Epithelzellen, die sehr viel Aehnlichkeit mit denen des Nierenbeckens haben: dreieckige, geschwänzte etc. Zellen, theils einzeln, theils zusammenhängend. Weisse Blutkörperchen in recht beträchtlicher Menge, stellenweise zu kleinen Klumpen zusammengeballt. Nierenoberfläche glatt, Capsel leicht abziehbar, Grenzschicht blutreich, aber kaum mehr als normal, das Gewebe etwas trübe. — Starke interstitielle Zelleninfiltration. Epithelien der Rinde trübe, Zellencontouren geschwunden, Kerne blass. Zellen stellenweise glasig geschwollen, stellenweise erscheinen sie wie angefressen. Im Lumen des Canälchens Detritusmassen. In den Glomeruluscapseln etwas körniges Exsudat. Das Epithel der breiten geraden Canäle intact, das der schmalen trübe.

11.

Junges Kaninchen, 740 g. Tägliche Dosis wie bei beiden vorigen. 19 Injectionen. Gesammtdosis 0,4 g Cr. Starke Abmagerung. Tod am 31. Tage in hockender Stellung in der Ecke des Käfigs.

Section: Darm blass, wenig Inhalt. Im Harn Epithelzellen, etwas Albumen und Chrom. Nieren trübe. Epithelnecrose an den gewundenen Canälchen. Zellgrenzen geschwunden; Kerne nicht färbbar. Epithelien der geraden Canälchen normal. In den Glomeruluscapseln etwas Exsudat.

12.

Pudelhündin, 13,5 g. Vergiftet wie die Thiere aller folgenden Versuche mit milchsaurem Chromoxydnatron. Tägliche Dosis steigend von 0,03—0,2—0,5 g Cr pro die. Allmählige Abmagerung. Appetit in den letzten 3 Tagen sehr gering. Eine Woche vor dem Tode werden 2 Junge geboren, offenbar Frühgeburten. Das eine stirbt gleich, das andere am nächsten Tage, die Mutter hat fast gar keine Milch. Tod am 20. Tage. Gewicht 9,65 kg. Anzahl der Injectionen 15; Gesammtdosis 3,02 g Cr.

Section: Magenschleimhaut trübe, zum Pylorus hin geröthet und mit einigen Ecchymosen besetzt. Im Duodenum ein Geschwür. In den oberen Darmpartien diffuse Hyperämie, Schwellung und Trübung der Schleimhaut. Die Follikel und Peyer'schen Plaques sind geschwellt und graugrün gefärbt, dabei letztere fast alle ulcerirt, je weiter nach unten, um so tiefere Geschwüre mit gerötheten er-

höhten Rändern und unebenem Grunde finden sich. Die letzte Partie des Ileum, ca. 20 cm vor der Ileocöcalklappe beginnend, graugrün verfärbt, was von ebenso gefärbten, ganz dicht stehenden Follikeln herrührt, die zum Theil ulcerirt sind. Im Blinddarm verfärbte geschwellte Follikel. Im Dickdarm dasselbe. Die Schleimhaut ist im ganzen Darmtractus trübe, im oberen Theil hyperämisch, im unteren, von der Mitte anfangend, mit Ecchymosen reichlich besetzt. Nierencapsel schwer ablösbar, an einzelnen Stellen durch Bindegewebsfäden mit dem Nierenparenchym verbunden, an anderen Stellen reissen sogar Parenchymfetzen beim Lösen der Capsel ab. Mark trübe, Rinde stark gelb gestreift. Im Harn kein Albumen, keine Cylinder, kein Chrom. Seit der letzten Injection waren 2½ Tage vergangen.

13.

Hund, 10,65 kg. Tägliche Dosis 0,06—0,2—0,5 g Cr. Allmählige Abmagerung, Appetit bis auf den letzten Tag, an welchem das Thier fast nichts geniesst, ganz gut erhalten. Im Harn, der einige Tage vor dem Tode gelassen wird, kein Albumen, keine Cylinder, kein Zucker, aber viel Chrom. Tod am 22. Tage. Gewicht 7,3 kg, Zahl der Injectionen 17; gesammte Dosis 3,12 g Cr.

Section: Magenschleimhaut trübe, geschwellt, in Falten gewulstet, zum Pylorus hin geröthet und an mehreren Stellen mit Ecchymosen besetzt. Im Duodenum viele kleine Hämorrhagien. Ebenso im Dünndarm, in der Mitte desselben beginnend, nach unten reichlicher werdend, am dichtesten vor der Ileocöcalklappe. Im Rectum vielfache Hämorrhagien. Dieselben bestehen aus ganz kleinen Blutextravasaten, die zu fingerkuppengrossen Gruppen aggregirt sind. Letztere stehen bald dichter, bald weiter von einander entfernt. Im Blinddarm Schwellung und grüngraue Färbung der Follikel. Im Dickdarm ein flaches Geschwür von Erbsengrösse. Nieren: Mark trübe, Rinde leicht grau gestreift, Capsel schwer ablösbar. An den übrigen Organen keine auffallenden Veränderungen.

14.

Junger Pudel, 7,4 kg. Tägliche Dosis 0,03—0,06—0,2—0,35 bis 0,45—0,65 g Cr. Ausser geringer Abmagerung ist bei ihm lange Zeit hindurch nichts Krankhaftes wahrzunehmen. In den letzten 12 Tagen bekommt das Thier so viel subcutan injicirt, dass der erste nach jeder Injection gelassene Harn tiefgrün ist, der zweite nur eine leicht grünliche Färbung hat. In dieser Zeit ist im Harn auch Eiweiss vorhanden. Am letzten Tage ist der Hund so schwach, dass er ganz stumpf daliegt und nicht mehr auf äussere Reize reagirt. Tod am 55. Tage. Gewicht 5,65 kg. Zahl der Injectionen 40; gesammte Dosis 7,65 g Cr.

Section: Blut himbeerfarben, das Serum in dünner Schicht graugelb. Mikroskopisch lässt sich fast vollkommener Schwund der weissen Blutkörperchen constatiren; die rothen sind orangeroth gefärbt, gequollen und mit den Rändern verklebt. Herz: Endocardium trübe; besonders stark ist die Endocarditis an den Atrioventricularklappen

und der Herzspitze, namentlich rechts. Musculatur schlaff, das Herz prall gefüllt mit Gerinnseln, welche der ganzen Herzwand, besonders an den Klappen fest anhängen und daselbst bereits organische Verbindungen eingegangen sind, so dass sie in Fetzen abgerissen werden müssen. Lungen sehr blass, von grauer Farbe, theilweise splenisirt, schwimmen noch im Wasser, enthalten aber sehr wenig Luft. Leber blutreich; beim Einschneiden quillt flüssiges, himbeerfarbiges Blut aus den Gefässen; Zeichnung der Läppchen undeutlich. Milz grau aussehend, Capsel verdickt. Pancreas blutarm, Läppchen nicht deutlich zu erkennen. Nieren: die Capsel lässt sich nicht ablösen; starke Streifung und Verbreiterung der Rinde, Verfettung, Trübung und Blässe der Marksubstanz. Magen- und Darmschleimhaut in toto mit einem Belag überzogen, der sich nur unter Bildung von Substanzdefecten von der Schleimhaut entfernen lässt (croupös-diphtheritischer Process). In der Pars pylorica mehrere Hämorrhagien und einige Geschwüre, deren Boden mit Ecchymosen besetzt ist. Im obersten Dünndarmabschnitt und im Dickdarm reichliche Hämorrhagien, im Blinddarm finden sie sich spärlich; im ganzen Dünndarm ovale hellrothviolette durchschimmernde Flecke, von der Form und Grösse der Peyer'schen Plaques. In der Inguinalgegend vier grosse geschwellte, grünlich gefärbte Lymphdrüsen.

15.

Igel, 0,5 kg. Tägliche Dosis 0,03—0,16 g Cr. Vor dem Tode grosse Schwäche. Tod am 7. Tage. Zahl der Injectionen 5; gesammte Dosis 0,33 g Cr.

Section: Am Darm Invagination mit Prolaps. Ein ca. 15 cm langes Stück ist invaginirt, blauroth gefärbt; nach oben nimmt die Hyperämie ab und verliert sich in der Mitte des Dünndarms. In der Magenschleimhaut viele kleine Ecchymosen. Nieren stark hyperämisch, Harn klar, tiefgrün, enthält keine Cylinder, aber viel Chrom und Albumin.

16.

Junge Katze, 1,41 kg. Tägliche Dosis 0,03—0,06—0,32 bis 0,64 g Cr. Tod am 9. Tage. Zahl der Injectionen 8; gesammte Dosis 1,3 g Cr.

Section: Magen und Darm blass, Inhalt hellgrau, flüssig, enthält deutlich Chrom. Bauchwandungen, ja selbst die Musculatur derselben durchweg grünlich. Nieren trübe, dunkel, fettig. Harn etwas trübe, grünlich, enthält keinen Zucker, keine Cylinder, viel Chrom und Albumin.

17.

Junge Katze, 1,2 kg. Wie bei der vorigen Kachexie, Appetitverlust und Abmagerung. Tägliche Dosis 0,03—0,06—0,32—0,64 g Cr. Tod am 10. Tage. Zahl der Injectionen 8; gesammte Dosis 1,3 g Cr.

Section: Am Magen und Darm nichts Besonderes; Inhalt be-

steht aus wenig grauer Flüssigkeit, welche Chrom enthält. Nieren fettig, dunkel, trübe. Harn enthält keinen Zucker, keine Cylinder, wohl aber Albumin und Chrom.

18.

Junges, fast ausgewachsenes Huhn. Tägliche Dosis 0,03—0,06—0,16 g Cr. Hochgradige Abmagerung, Schwäche, gegen Ende Durchfall; Anämie: der Kamm erscheint wachsgelb. Tod am 31. Tage. Zahl der Injectionen 24; gesammte Dosis 1,4 g Cr.

Section: Im oberen Theil des Dünndarms Hyperämie in den Zotten, bald abnehmend; dann ist der Darm eine Strecke ganz blass und am unteren Ende vor der Einmündung der Blinddärme und im Rectum finden sich reichliche Hämorrhagien. Ebenso in den Blinddärmen, woselbst auch noch die Schleimhaut von unzähligen graugrünen Punkten durchsetzt ist, die zum blinden Ende hin immer dichter werden. Der Blinddarminhalt enthält Chrom. — Nieren blass, dick.

19.

Huhn, 1,2 kg. Tägliche Dosis 0,03—0,06—0,16 g Cr. Abmagerung. Nachdem das Huhn während 31 Tage 25 Injectionen, im Ganzen 1,3 g Cr, erhalten hat, werden die Injectionen eingestellt und das Thier gut gefüttert, um zu sehen, ob es sich erholen wird. Gewicht jetzt nur noch 1,02 kg. Nach einem Monat beträgt das Gewicht 1,08 kg und das Thier scheint sich ganz wohl zu fühlen. Es wird geschlachtet.

Section: Darm etwas hyperämisch, einzelne Ecchymosen im mittleren Theil, etwas zahlreicher im untersten Ileum kurz vor der Ileocöcalklappe, ebenso einige Hämorrhagien im Rectum und in den Blinddärmen. Ausserdem im unteren Abschnitt des Dünndarms in Ausheilung begriffene Substanzdefecte, mit gut granulirendem Grunde, entsprechend der Form und Grösse der Peyer'schen Plaques.

20.

Huhn. Tägliche Dosis 0,03—0,06—0,15 g Cr. Hochgradige Abmagerung und Schwäche, gegen Ende Durchfall. Tod am 41. Tage. Zahl der Injectionen 35; Gesammtdosis 1,85 g Cr.

Section: Im Oesophagus, Kropf und besonders im Vormagen sind die solitären Follikel geschwellt und hellgrau. Keine Hyperämie an diesen Theilen. Im Dünndarm einzelne Hämorrhagien; die beiden Blinddärme, besonders zum blinden Ende hin stark injicirt, hyperämisch und mit zahllosen Ecchymosen besetzt. Die Peyer'schen Plaques im unteren Darmtheil geschwollen. Im Dickdarm nichts Besonderes. Nieren gross, blutreich.

2. Vergiftungen per os.

Das Chrom wurde stets in Form von milchsaurem Chromoxydnatron mit Milch gemischt dem Thiere mittelst der Schlundsonde beigebracht.

21.

Junges Kaninchen, 1,2 kg. Es erhält täglich 0,05 g Cr in Form von milchsaurem Chromoxydnatrium (neutrale Lösung) in ca. 20 ccm Milch. Nachdem es in 22 Tagen 17 solche Gaben erhalten, im Ganzen also 0,85 g Cr, wird es mit Chloroform getödtet. Gewicht jetzt 1,01 kg.

Section: Die Magenschleimhaut mit einem trüben, ziemlich dicken Belag überkleidet, welcher sich leicht abziehen lässt, nur in der Regio pylorica fester anhaftet und von der Schleimhaut untrennbar ist. Sonst keine Entzündungserscheinungen, ausser leichter Röthung der entblössten Partien. Der Mageninhalt reagirt und riecht sauer. Im Darm einige Hämorrhagien und Schwellung der folliculären Apparate. Nieren leicht getrübt. In der Leber Chrom.

22.

Junges Kaninchen, 1,05 kg, bei der Section 0,99 kg. Behandlung ganz wie beim vorigen (Nr. 21).

Section: Magen und Darm ganz wie bei Nr. 21, nur sind die folliculären Apparate im unteren Darmtheile besonders stark geschwellt, daselbst auch deutliche Injection und Hämorrhagien. Nieren leicht trübe, in der Leber Chrom.

23.

Junges Kaninchen, 1,13 kg, beim Tode 1,09 kg. Behandlung wie bei Nr. 21 und 22.

Section: Magenbefund ebenso. Am Darm die folliculären Apparate geschwollen, graugrün gefärbt und zum Theil ulcerirt, die unteren Darmpartien injicirt. Nieren trübe. In der Leber Chrom.

24.

Junges Kaninchen, 880 g, beim Tode 835 g. Tägliche Dosis 0,07 g Cr; so 14mal. Gesammtdosis 0,98 g Cr. Am 22. Tage getödtet.

Section: Magenschleimhaut trübe, lässt eine dicke schleierartige Membran abziehen. Am Dünndarm viele Ecchymosen, in den unteren Partien zahlreicher. Nieren trübe.

25.

Kaninchen, 1,23 kg. Tägliche Dosis die ersten 17 Tage 0,15 g Cr, dann 4 Tage 0,12 g Cr, dann 4 Tage 0,64 g Cr. Das Thier wird am 29. Tage getödtet. Gesammtdosis 4,6 g Cr.

Section: Magenschleimhaut in der Gegend der kleinen Curvatur mässig hyperämisch, mit einem trüben, weissen schleierartigen Belag bedeckt, der an einzelnen Stellen dicker, an anderen dünner ist. Die mikroskopische Untersuchung erweist Verfettung und Veränderung der Epithelien. Mageninhalt sauer. Am Anfange des

Duodenums eine entzündliche Anschwellung in der Schleimhaut. Nieren trübe, in der Rinde Streifung, Marksubstanz geröthet, an einzelnen Stellen stärker.

26.

Kaninchen, 1,32 kg. Tägliche Dosis 0,12—0,15—0,66 g Cr in 35—50 ccm Milch, wie bei Nr. 25. Stirbt am 31. Tage.

Section: Nieren von normaler Grösse, zeigen eine frische parenchymatöse Nephritis leichten Grades. In der Milz Chrom.

27.

Kaninchen, 1,95 kg. Tägliche Dosis wie bei Nr. 26, nur zwei Tage länger 0,64 und 0,48 g Cr. Stirbt am 33. Tage.

Section: Magen sehr klein, wenig fester Inhalt. Die Schleimhaut auf der Höhe der Falten necrotisch, ohne dass deutliche Hyperämie in der Umgebung ist. Im Duodenum ein erbsengrosser geschwollener Follikel mit Hämorrhagien, der Dünndarm von normalem Blutgehalt, vielleicht etwas blutreich, die Peyer'schen Drüsenhaufen geschwollen und pigmentirt. Die Leber enthält Spuren von Chrom. Die linke Niere ist eine alte Schrumpfniere, die rechte ist vergrössert und zeigt parenchymatöse Nephritis. Harn trübe, enthält Epithelzellen einzeln und in Fetzen, ferner Chrom, aber keinen Zucker.

28.

Hund, 6,58 kg. Tägliche Dosis 0,05 g Cr in ca. 30—40 ccm Milch. Befinden stets gut. Wird am 24. Tage mit Curare getödtet. Gaben 17. Gesammtdosis 0,85 g Cr.

Section: Blut himbeerfarben, aber nicht so ausgesprochen, wie im Versuch Nr. 14. Am frischen Blute fällt bei mikroskopischer Betrachtung ein fast vollständiges Fehlen der weissen Blutkörperchen auf, während die rothen gequollen und an einander gelagert sind. Herz: am Rande der Atrioventricular- und Aortenklappe fibrinöse Endocarditis. Lungen blass, grau, wenig lufthaltig. Leber blutreich; Milz: Capsel uneben, geschrumpft. Nieren blutreich und trübe. Der Magen enthält wenig schleimige Flüssigkeit, ist stark hyperämisch, die Schleimhaut trübe. Am Darm im oberen Theile ausgedehnte zahlreiche Hämorrhagien; nach unten zu nehmen dieselben an Menge ab, im Dickdarm treten sie wieder, wenn auch nur als kleine Punkte, etwas zahlreicher auf. Die Schleimhaut des ganzen Tractus trübe geschwellt, mit blassrothen Flecken besetzt.

29.

Hund, 4,6 kg. Tägliche Dosis an den ersten 4 Tagen 0,15 g Cr, dann 3 Tage 0,8 g Cr, dann 2 Tage 0,65 g Cr. In den letzten 17 Tagen erhält der Hund kein Chrom mehr. Abmagerung, Appetitlosigkeit, Durchfall, eiterige Conjunctivitis. Der Harn enthält auch

noch nach der letzten Chromgabe Chrom, aber kein Eiweiss und keine Cylinder. Tod am 26. Tage. Zahl der Gaben 9. Gesammtdosis 4,3 g Cr. Körpergewicht jetzt nur noch 3 kg.

Section: Magenschleimhaut in der Gegend der kleinen Curvatur leicht geröthet, daselbst grössere und kleinere Hämorrhagien, ebenso an der Pars pylorica viele kleine Blutextravasate, welche der Schleimhaut ein fast diffus schmutzigbraunes Aussehen geben. Dünndarmschleimhaut überall trübe, Peyer'sche Plaques theils geschwellt, theils ulcerirt. Im oberen Theil geringe Hyperämie, im unteren Ecchymosen, welche nach unten zunehmen und kurz vor der Ileocöcalklappe am stärksten sind. Die letzten 20 cm des Ileums sind dicht besät mit kleinen, grünlichen Punkten, welche pigmentirten Follikeln entsprechen. Im Blinddarm viele geschwellte und ulcerirte Follikel von circa Linsengrösse, als graugrüne Ringe imponirend, im Centrum hell oder ulcerirt. Im ganzen Dickdarm ebensolche eigenartig gezeichnete Follikel, nur etwas weiter auseinanderstehend, zum Anus hin reichlicher werdend. Der Inhalt des Dünn- und Dickdarms stark blutuntermischt, d. h. mit älterem, verändertem, schwarzem Blut. Nieren: Rinde gestreift, Mark blass trübe, Capsel schwer abziehbar. In der Harnblase am Blasenhalse einige kleine Hämorrhagien.

30.

Junger Hund, 7,3 kg. Die ersten 9 Tage ebenso vergiftet wie der vorige (Nr. 29). Der Hund fühlt sich nachher ganz wohl und bekommt nach 6tägiger Pause täglich 0,05 g Cr. Er ist bis zum Ende noch immer munter und hat guten Appetit. Getödtet am 31. Tage. Gewicht 7,2 kg; Gesammtdosis 4,8 g Cr.

Section: Magen hyperämisch mit zahlreichen Ecchymosen. Am Dünndarm die gesammte Schleimhaut geschwellt, im oberen Theil hyperämisch, ungefähr in der Mitte des Darms eine grössere Ecchymose. Die Peyer'schen Plaques stark geschwollen und meist ulcerirt; je mehr nach unten, um so hochgradiger beide Processe. Im unteren Abschnitt des Ileums ein ca. 10 cm langes, 3 cm breites, nach beiden Enden schmal ablaufendes Geschwür, mit stark infiltrirtem Boden und geschwellten Rändern. Ein noch grösseres nimmt den ganzen letzten Abschnitt des Ileums ein, von der Ileocöcalklappe bis etwa 30 cm hinauf, an der Klappe fast die ganze Breite des Darms ausmachend und nach oben sich verjüngend. Im Dickdarm und Blinddarm nichts Besonderes. Nieren trübe, Capsel schwer ablösbar.

31.

Junger Hase, 1,07 kg. Am 1. und 2. Tage 0,1 Cr, am 3. Tage 0,05 g Cr. Tod am 3. Tage. Gesammtdosis 0,25 g Cr.

Section: Magen in der Gegend der kleinen Curvatur hyperämisch. Epithel an der ganzen Magenschleimhaut trübe und leicht abziehbar. Auf der Höhe mehrerer Falten ist es bereits abgestossen, und daselbst finden sich Defecte. Im Fundus mehrere Hämorrhagien. Der gesammte Darm ist injicirt und hyperämisch; in den oberen

Partien sogar blutiggefärbter Inhalt, daselbst auch viele kleine Ecchymosen; in den unteren Partien fehlen diese, dagegen sind dort die Peyer'schen Plaques geschwellt. Nieren hyperämisch, etwas trübe im Mark. Im Harn Chrom.

32.

Junges Huhn, wie die folgenden, fast ausgewachsen. Erhält Pillen à 0,015 g Cr, in Form von weinsaurem Chromoxydnatron. Dieselben Pillen bekommen auch die Hühner der folgenden Versuche. An den beiden ersten Tagen je 5 Pillen, am 3. Tage 8 Pillen, am 4. Tage stirbt es. Gesammtdosis 0,27 g Cr.

Section: Im unteren Darmabschnitt zahlreiche punktförmige Hämorrhagien, welche stellenweise zu grösseren Gruppen aggregirt sind.

33.

Junges Huhn. Dosis wie beim vorigen. Tod am 4. Tage.

Section: Befund derselbe, nur sind die Erscheinungen weniger stark.

34.

Junges Huhn. Dosis in den ersten 3 Tagen wie bei den beiden vorigen, darauf täglich 4 Pillen = 0,06 g Cr, und die beiden letzten Male 5 Pillen = 0,075 g Cr. Tod am 17. Tage. Gesammtdosis 0,78 g Cr. Hochgradige Abmagerung und zunehmende Schwäche. In den letzten 2 Tagen, wo das Huhn kein Chrom mehr erhält, ist es so schwach, dass es sich nicht von selbst auf die Beine erheben kann, und aufgehoben kaum stehen kann und beim leisesten Stosse hinfällt. Am letzten Tage so gut wie ganz gelähmt. Eine um diese Zeit aus dem Kamme entnommene Blutprobe ergiebt bei mikroskopischer Untersuchung keine groben Veränderungen.

Section: Dünndarm im oberen Theile hyperämisch, im unteren Theile einzelne punktförmige Hämorrhagien, in den Blinddärmen sind dieselben etwas reichlicher. Nieren weich, morsch. Das Herz contrahirt sich auf mechanischen Reiz noch $^{1}/_{4}$ Stunde nach dem Tode.

35.

Junges Huhn. Die beiden ersten Tage je 0,06 g Cr, die beiden nächsten Tage je 0,075 g Cr. Am 5. Tage Tod unter Lähmungserscheinungen. Gesammtdosis 0,25 g Cr.

Section: Im Darm spärliche kleine Ecchymosen.

36.

Junges Huhn. Die ersten 4 Tage erhält es je 0,06 g Cr, die beiden nächsten Tage je 0,075 g Cr. Am 6. Tage eintretende Schwäche und Mattigkeit, am 9. Tage der Tod.

Section: Im Oesophagus gleich oberhalb der Cardia und im Rectum je eine grössere Gruppe von Ecchymosen. Sonst keine auffälligen Veränderungen.

V. Die Chromsäurevergiftung.

Ueber diese Vergiftung liegen schon viele Beobachtungen an Menschen und Thieren vor, so dass Pander sich damit begnügen durfte, die tödtliche Dose für einige Thierarten zu studiren und die Vergiftungserscheinungen mit denen der Chromoxydvergiftung zu vergleichen. Experimentell ist die Chromatvergiftung durch Gmelin, Orfila, Berndt[1]), Ducatel[2]), Jacobson[3]), Zablotzky, Jaillard[4]), E. Pelikan[5]), John Priestley[6]), Husemann, Rousseau[7]) und andere studirt worden, so dass hinsichtlich der Symptomatologie von Pander nichts wesentlich Neues hinzugefunden werden konnte.

1. Die Chromatvergiftung am Thier.

Die Chromatvergiftung verläuft sehr ähnlich, gleichgültig, ob man per os oder subcutan das Gift applicirt. Zu nachstehenden Versuchen wurde es immer subcutan angewandt, weil bei dem stets auf die stomachale Application folgenden Erbrechen natürlich ein unberechenbarer Theil wieder nach aussen entleert wird. Trotzdem sind die tödtlichen Dosen selbst bei ein und derselben Thierart sehr schwankend, so dass man Durchnittszahlen aus möglichst vielen Versuchen nehmen muss, wenn man die letalen Dosen einigermassen richtig bestimmen will. Nachstehende zwei Tabellen zeigen zugleich den ungeheuren Unterschied der Giftigkeit der Chromat- und der Chromoxydverbindungen. In beiden Tabellen ist die Giftmenge des Vergleichs halber auf metallisches Chrom berechnet.

Subcutane Vergiftung mit chromsauren Salzen.

Thierspecies.	Gewicht des Thieres in kg.	Präparat.	Tödtliche Gesammtdosis von Chrom		Lebensdauer in Tagen.	Anzahl der Injectionen.
			absolut.	pro Kilo.		
Meerschweinchen	0,52	Kal. bichr.	0,0020	0,005	1/4	1
Meerschweinchen	0,70	Nat. bichr.	0,0060	0,009	1	1
Meerschweinchen	0,64	Kal. trichr.	0,0070	0,010	4	3
Meerschweinchen	0,80	Kal. bichr.	0,0090	0,011	2	2
Thurmfalke	0,35	" "	0,0040	0,011	1	1
Hund	6,00	" "	0,0700	0,012	1	1
Thurmfalke	0,38	" "	0,0060	0,018	1	2
Hund	2,30	" "	0,0500	0,022	9	2
Meerschweinchen	0,80	Amm. bichr.	0,0260	0,032	2	3
Frosch	0,03	Kal. bichr.	0,0025	0,075	3—7	1—4

[1]) A. Berndt, Sprottaviensis. Dissert. inaug. toxicologica de nonnullis chromii praeparatis. Vratislav. 1837.

[2]) Journ. of the Philosophic College of Pharmacy, Jan. 1834, Nr. 4.

[3]) Arch. génér. de Méd. 1833; Bullet. gén. de Thérap. VI, 1834.

[4]) Gaz. des hôp. 1853, Nr. 76 u. 80; Gaz. méd. de Strasbourg 1861, Nr. 4, p. 68; Thèse de Paris (école de pharmacie) 1853.

[5]) Medic. Zeitung für Russland 1854; abgedruckt in Pelikan's Beitr. z. ger. Medicin, Toxikologie u. Pharmakodynamik; Würzburg 1858, p. 27.

[6]) Journ. of Anat. and Physiol. XI, 1877, p. 285.

[7]) cf. das Citat auf p. 1.

Subcutane Vergiftungen mit Chromoxyddoppelsalzen.

Thierspecies.	Gewicht des Thieres in kg.	Präparat.	Tödtliche Gesammtdosis von Chrom		Lebensdauer in Tagen.	Anzahl der Injectionen.
			absolut.	pro Kilo.		
Hund	13,50	milchsaures Chromoxydnatron	3,02	0,22	20	15
Hund	10,65	" "	3,12	0,29	22	17
Kaninchen	0,70	weinsaures Chromoxydnatron	0,26	0,37	23	13
Kaninchen	0,74	" "	0,40	0,54	30	19
Kaninchen	0,73	" "	0,40	0,55	30	19
Igel	0,50	milchsaures Chromoxydnatron	0,33	0,66	7	5
Kaninchen	0,55	" "	0,38	0,69	2	2
Katze	1,40	" "	1,30	0,93	9	8
Kaninchen	0,74	" "	0,70	0,95	7	7
Hund	7,40	" "	7,65	1,02	56	40
Kaninchen	1,55	" "	1,60	1,03	15	11
Kaninchen	1,60	" "	1,70	1,06	15	11
Katze	1,20	" "	1,30	1,08	10	8
Huhn	1,25	" "	1,40	1,12	31	24
Kaninchen	0,85	" "	0,98	1,15	6	5
Kaninchen	1,11	" "	1,40	1,27	15	11
Huhn	1,20	" "	1,85	1,56	41	35
Kaninchen	0,73	" "	1,50	2,05	22	18
Kaninchen	1,02	" "	3,12	3,05	21	17
Frosch	0,03	" "	0,02	0,60	7—15	6—11

Der Durchschnitt aller Versuche ergab, dass die letale Dose pro Kilogramm Thier beträgt für Chromate 0,060—0,090 beim Frosch und 0,005—0,030 beim Warmblüter, und für Chromoxydverbindungen 0,450—0,750 beim Frosch und 0,500—3,000 beim Warmblüter. Beim Frosch sind also die chromsauren Salze nur achtmal giftiger als die Chromoxyddoppelsalze, beim Warmblüter aber hundertmal, wie schon Rousseau ganz richtig angegeben hat. Es ist leicht erklärlich, dass bei dem trägen Stoffwechsel des Frosches die prononcirte Giftigkeit der Chromate nur wenig zum Ausdruck kommt, denn das Typische der Chromsäurevergiftung gegenüber der Chromoxydvergiftung besteht eben in dem acuten Verlaufe der ersteren, während letztere immer chronisch ist.

Die Symptome gleichen der Art nach den bei der Chromoxydvergiftung genannten, nur sind sie viel intensiver, so dass die Magendarmerscheinungen geradezu den Eindruck der Cholera machen können. Nur bei der Anwendung des nur langsam zur Resorption kommenden Bleichromats ist der Verlauf der Vergiftung naturgemäss ein chronischer[1]). Auch Krämpfe sind bei der Vergiftung mit leicht löslichen Chromaten von verschiedenen Beobachtern notirt. Das Blut anlangend will Priestley Methämoglobinbildung gefunden haben; doch tritt diese bei kleinen Gaben nicht in

[1]) Dass das Bleichromat keineswegs unresorbirbar und daher ungiftig ist, hat neuerdings John Marshall (Therap. Gazette 1888, Nr. 2, p. 93) an Thieren gezeigt. Wir werden unten sehen, dass sogar schon tödtliche Vergiftungen von Menschen dadurch zu Stande gekommen sind.

den Vordergrund und bedingt nicht etwa den Tod. Die Verhältnisse des Blutdrucks anlangend ergiebt nachstehender Versuch alles Wesentliche.

Blutdruckversuch mit Kaliumbichromat. Hund von 4,15 kg. Manometer in der Carotis; Injection in die V. metatarsea.

Zeit.	Injection von Kal. bichr.	Druck in mm Hg.	Puls in $^{1}/_{3}$ Min.	Resp. in $^{1}/_{2}$ Min.	Bemerkungen.
11′ 30″	—	140—180	40	5	Respiration regelmässig. Puls
11′ 35″	0,005	120—180	60	6	schnell.
11′ 45″	0,005	120—180	58	7	
11′ 55″	—	150	44	5	Gerinnung im Manometerrohr.
12′ 20″	—	120—160	34	10	
12′ 25″	0,005	120—180	38	8	Respiration beschleuuigt.
12′ 35″	0,005	130	—	—	Gerinnung im Manometerrohr.
1′ 15″	0,005	Im Ganzen unverändert.	—	23	
1′ 45″	0,005		62	3	
2′ 0″	—		52	3	Puls unregelmässig. Respira-
2′ 45″	0,005		48	23	tion aussetzend.
2′ 55″	0,005		—	23	
3′ 15″	0,005		61	18	
3′ 35″	0,005		67	17	Puls wieder regelmässig.
4′ 0″	0,005		67	25	
4′ 15″	0,005		57	6	
4′ 30″	0,005		62	—	
4′ 40″	0,005		59	29	
4′ 50″	0,010		52	22	
5′ 0″	0,010		—	—	
5′ 10″	0,010		—	—	
5′ 20″	0,010		53	24	Benommenheit tritt ein.
5′ 35″	0,010		71	4	
5′ 50″	0,010		—	—	
6′ 5″	0,020	120—140	—	—	
6′ 25″	0,020	140	60	3	
6′ 30″	0,020	160—180	74	4	Respiration unregelmässig,
6′ 40″	—	140—160	54	—	bald langsam, bald schnell. Puls regelmässig, etwas beschleunigt.
6′ 46″	0,020	—	64	6	Gerinnung im Manometerrohr.

Um 7 Uhr wurde der Hund getödtet durch Verblutung. Das Blut, welches schon während des Versuches grosse Neigung zur Gerinnung zeigte, gerann nach wenigen Minuten. Der Versuch hatte 7½ Stunden gedauert, während welcher Zeit dem Thiere 0,21 Kali bichromicum einverleibt waren. Nach Jaillard sind 0,25 Kali bichromicum sicher tödtend; nach Gergens[1]) genügen 0,12—0,18 Kali bichromicum bei subcutaner Injection zur Tödtung eines Hundes von mittlerer Grösse.

Auch hier sehen wir wie beim milchsauren Chromoxydnatron keinen wesentlichen Einfluss auf das Blutgefässsystem; der Puls blieb bis zuletzt gut und regelmässig (abgesehen von ganz geringen

[1]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 6, 1877, p. 148.

intercurrenten Schwankungen, die auch durch andere Umstände beim Experiment bewirkt sein können), auch noch als die Respiration und das Centralnervensystem bereits deutlich afficirt waren. Das Herz schlug noch eine Zeit lang nach dem Aufhören der Athmung. Die Respiration wurde gegen Ende des Versuchs sehr unregelmässig und war dazwischen sehr erschwert, so dass man den Eindruck von Dyspnoë gewann. Ein Einfluss dieses Chrompräparates auf die Athmung liess sich jedenfalls erkennen, und es ist auch von den Autoren, die über Chromsäurevergiftung berichtet haben, meist eines erschwerten, stertorösen Athmens Erwähnung gethan worden. Es ist diese Wirkung wohl nicht dem Chrom als solchem zuzuschreiben, sondern der Vergiftung mit einer hochoxydirten Säure.

Die Section dieses Hundes ergab dieselben Resultate, wie sie bereits früher constatirt sind, doch führe ich hier in Kürze das Wichtigste an, um einen Vergleich mit der Chromoxydvergiftung an derselben Thierart machen zu können. Am Peri- und Endocardium zahlreiche Hämorrhagien, frische Endocarditis an den Atrioventricularklappen. Der Magen in der Gegend der kleinen Curvatur hyperämisch, mit mehreren Ecchymosen besetzt. Im Dünndarm sind die oberen Partien hyperämisch und mit sehr reichlichen punktförmigen Hämorrhagien wie besäet; in der Mitte des Darms werden diese spärlicher, nach unten aber wieder reichlicher und am dichtesten sind sie im untersten etwa 15 cm langen Theil vor der Ileocöcalklappe. Die Follikel des Dünndarms, sowie des Blinddarms sind geschwellt, glasig, durchscheinend, prominent. Im Inhalt des Magens und Darms konnte direct Chromsäure nachgewiesen werden. Die Hämorrhagien stehen also offenbar mit der Ausscheidung im Zusammenhange. Die Blasenschleimhaut zeigte leichte Injection, sowie zwei kleine Hämorrhagien.

Oben ist schon mehrere Male hingewiesen worden auf einen Unterschied in der Wirkungsweise der beiden sich in gewissem Sinne gegenüberstehenden Chromverbindungen, des organischsauren, z. B. milchsauren Chromoxydnatrons und der Chromsäure, resp. ihrer Salze. Es dürfte auch nach diesem Versuche derselbe, wie schon bemerkt, hauptsächlich in der Intensität der Wirkung zu suchen sein, denn die Qualität wies auch hier bei beiden keine grosse Verschiedenheiten auf; nur dass bei der Chromsäure und ihren Salzen noch die Wirkung der hochoxydirten Säure als solcher hinzukommt und die Activität des Chroms, das in diesen Verbindungen sich schon so wie so viel differenter gegen animalische Gewebe verhält, als in den Chromoxydpräparaten, noch um ein Bedeutendes erhöht.

Es ist oben darauf aufmerksam gemacht, dass die Chromsäureverbindungen etwa hundertmal so giftig sind, als die Chromoxydsalze. Dementsprechend sind auch die Befunde intra vitam und post mortem graduell verschiedene. Während die Chromsäurevergiftung unter acuten, stürmischen Erscheinungen in kurzer Zeit zum Tode führt, handelt es sich bei der Chromoxydvergiftung mehr oder weniger um eine chronische Kachexie, bei welcher sich dieselben Symptome wie bei der acuten Vergiftung wieder erkennen lassen, nur in viel milderem Masse. Im Vordergrunde steht die Affection des Magendarmcanals. Sowohl bei der einen, wie bei der anderen Intoxication handelt es sich

um Injection und Ecchymosen in der Schleimhaut, sowie Schwellung der folliculären Apparate eventuell mit secundärer Geschwürsbildung. Als Prädilectionsstellen erwiesen sich stets der Magen in der Gegend der kleinen Curvatur, ferner der unterste Theil des Ileums, in geringerem Masse der Blind- und Dickdarm. Wo diese Erscheinungen acut und sehr intensiv auftreten, werden choleriforme Zustände hervorgerufen, bei dem chronischen Auftreten beobachten wir nur Appetitverlust und bei längerer Dauer Durchfall. Ecchymosen sind ferner bei beiden Vergiftungen gefunden in der Harnblase, beim Frosch auch im Unterhautzellgewebe und in der Musculatur der Oberschenkel. Die Ecchymosen am Endocardium und Pericardium, sowie an der Pleura, die nach grossen Gaben milchsauren Chroms und Kali bichromicum auftraten, sind höchstwahrscheinlich auch Chromwirkung, können hier aber unberücksichtigt bleiben, da sie bei sehr chronischen Intoxicationen fehlten. Sie können nur die Bedeutung eines Symptomes von acuter Vergiftung mit einem Schwermetall haben, bilden aber weiter nichts für die Chromwirkung Specifisches.

Beachtung verdient ferner die bei acuter Chromvergiftung beobachtete Endocarditis. Soweit sie bei Pander's Versuchsthieren nach Chromoxydvergiftung mit dem milchsauren Doppelsalz gefunden wurde, könnte sie auch als Milchsäurewirkung gedeutet werden. Rauch[1]) nämlich beobachtete nach intravenöser Vergiftung mit 10%iger Milchsäure Entzündung am Endocardium, besonders an den Klappen in Form von parenchymatöser Entzündung, ferner ebenda Zellenwucherung und Exsudation ins Gewebe (in Form von Knötchen, Perlchen etc.). Diese gallertartige Verdickung der Klappen konnte er schon 8 Stunden nach Einbringung von Milchsäurelösung constatiren, und zwar fanden sich die Veränderungen sowohl an der Mitralis, als auch an der Tricuspidalis. Intra vitam gehörten Beschleunigung und Unregelmässigkeit der Herzaction zum allgemeinen Vergiftungsbilde. Ich weiss sehr wohl, dass man klinisch die Endocarditis jetzt als Bacterienerkrankung auffasst; die durch Milchsäure und Chromsäure bedingte dürfte aber mehr als Anätzung der Klappen zu deuten sein[2]).

Ebenso constant wie der Darmtractus wird die Niere durch das Chrom afficirt.

Dass chromsaure Salze eine Nierenerkrankung verursachen, scheint Pelikan[3]) entdeckt zu haben; wenigstens redet er von Veränderungen der innern Organe nach Aufnahme der Chromate ins Blut. Für freie Chromsäure sahen die Nephritis auch Gergens[4]) und August Mayer[5]), sowie Litten, Posner[6]) und Voorhoeve. Kabierske[7]) und Weigert[8]) haben dieses Symptom eingehend stu-

---

[1]) Cornelius Rauch, Ueber den Einfluss der Milchsäure auf das Endocardium. Inaug.-Dissert., Dorpat 1860.

[2]) Man vergleiche darüber Virchow's gesammelte Abhandlungen 1856, p. 508.

[3]) Eugen Pelikan, Beitr. z. gerichtl. Medicin, Toxikologie u. Pharmakodynamik, Würzburg 1858, p. 27.

[4]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 6, 1877, p. 148.

[5]) Wiener medic. Jahrb. 1877, p. 139.

[6]) Virchow's Archiv, Bd. 79, 1880, p. 333.

[7]) Eugen Kabierske, Die Chromniere; Inaug.-Dissert., Breslau 1880.

[8]) Virchow's Archiv, Bd. 72, 1878, p. 254.

dirt. Ich habe gleich beim Erscheinen der Kabierske'schen Arbeit, deren Titel mir in Chromatniere umgewandelt werden zu müssen schien, den Verfasser mündlich darauf aufmerksam gemacht, dass er kein Recht habe, die von ihm untersuchte Nierenveränderung als Chromniere zu bezeichnen, da er ja gar nicht wisse, ob sie dem Chrom als solchen und nicht etwa nur der Chromsäure und ihren Salzen in Folge ihrer Eigenschaften als hochoxydirte Säure zukomme. Es war daher wünschenswerth, dass Pander jetzt diese Lücke ansfüllte und die Nierenveränderungen nach Chromatvergiftung mit denen bei Chromoxydvergiftung verglich. Doch gehen wir zunächst auf die Untersuchungen von Weigert und Kabierske etwas ein, namentlich da dieselben in der pharmakologischen Litteratur kaum erwähnt worden sind, obwohl sie für die Toxikologie namentlich der Metalle ein sehr hohes Interesse haben.

Unter Coagulationsnecrose[1]) versteht man nach Weigert diejenige Form des Absterbens von Geweben oder Gewebsbestandtheilen, bei welchen dieselben in eine geronnene Masse umgewandelt werden. Es gehören unter diesen Begriff eine Anzahl pathologischer Producte, welche man bis vor Kurzem zum grössten Theile in der Weise gedeutet hat, dass man annahm, es habe sich in das Gewebe Blut oder ein Exsudat ergossen, durch dessen Gerinnung dann die eigenthümliche Beschaffenheit des Gewebes hervorgebracht würde. Zum Theil freilich hatte man erkannt, dass hier eine Zellnecrose vorliege; man ist sich aber der Eigenthümlichkeit, dass diese Elemente geronnen seien, nicht bewusst gewesen. Die verschiedensten protoplasmatischen Gebilde können von dieser Affection befallen werden. Makroskopisch nimmt man an derartig veränderten Theilen Folgendes wahr. Die Beschaffenheit ist trocken, gelb, weisslich, bald weicher, bald derber; die Aehnlichkeit mit geronnenem Eiweiss ist eine sehr grosse. Mikroskopisch können die erkrankten Theile theils die Form der Gewebsbestandtheile unverändert zeigen, theils aber schollige, körnige, auch wohl balkige Massen darstellen. Sie können trübe oder glänzend aussehen. Charakteristisch für den mikroskopischen Befund ist, dass selbst bei erhaltenen Formcontouren sehr schnell die Kerne schwinden, wobei wenige oder nur scheinbare Ausnahmen vorkommen.

Zum Zustandekommen einer solchen Coagulationsnecrose gehören folgende Bedingungen: 1) Die Gewebe müssen gerinnungsfähige Substanzen enthalten. 2) Diese Gewebstheile müssen absterben. 3) Sie müssen so absterben, dass sie mit plastischer Flüssigkeit in reichlicher Menge durchtränkt sind. 4) Es darf keine anderweitige biologische, fermentative oder in weiterem Sinne chemische Einwirkung vorhanden sein, welche die Gerinnung stört.

Der Coagulationsnecrose können ganze Organe oder Organabschnitte oder nur einzelne Gewebsabschnitte verfallen. Zu letzteren gehören die Epithelien der drüsigen Organe, namentlich der Leber und der Niere. Bei der Niere kann die Necrose nach Weigert durch chemisch differente Mittel, wie chromsaures Kali,

---

[1]) Eulenburg, Realencyklopädie der ges. Heilkunde, 2. Aufl., Bd. 4, 1885; Artikel: Coagulationsnecrose.

lösliche Wismuthsalze, Quecksilbersublimat, Aloïn, Cantharidin hervorgebracht werden und zwar selbst, wenn diese Stoffe so diluirt gegeben werden, dass sie im übrigen Körper keine Veränderungen hervorrufen. Die Niere gefährden sie deswegen am ersten, weil sie hier in concentrirter Form zur Ausscheidung gelangen. Ich habe früher durch diesbezügliche Studien [1]) dargethan, dass auch nach Vergiftung mit Doppelsalzen des Mangans, Eisens, Nickels und Kobalts derartige Nierenveränderungen auftreten können und habe diesen Veränderungen den Namen Metallniere vindicirt. Dieselbe ist bei den genannten Metallen, indem sich zu der Necrose der Epithelien sehr schnell eine Auswanderung weisser Blutkörperchen hinzugesellt, eine Nephritis, welche später in eine interstitielle Form übergehen kann, wofern nicht völlige Restitution folgt.

Weigert sagt, dass alle durch Coagulationsnecrose abgestorbenen Gewebstheile verkalken können. Dies ist, was die Metallcoagulationsnecrose der Niere anlangt, ebenfalls richtig, jedoch tritt die Verkalkung bei verschiedenen Metallen verschieden rasch und verschieden häufig ein; am constantesten ist sie beim Quecksilber, wo für Kaninchen und Mensch die Einlagerung von Kalk schon binnen weniger Tage sicher gestellt ist.

Kommen wir auf die Resultate Kabierske's zurück, so fand er bei seinen Kaninchen nach der Vergiftung mit tödtlichen Dosen chromsaurer Salze die Tubuli contorti ausnahmslos verändert. Die Epithelzellen derselben waren zum Theil gequollen, glasig, homogen, kernfrei oder wie angefressen oder von der Basalmembran abgelöst. Das Tinctionsvermögen namentlich der Kerne war sehr vermindert. Hyalinglänzende und granulirte Cylinder füllten vielfach die Lumina der zum Theil sehr verengten Canäle, namentlich in den Henle'schen Schleifen. In den Interstitien zwischen den Canälen sah man häufig zahlreiche Leukocyten. Rothe Blutkörperchen fanden sich auch in den Harncanälchen. Gelegentlich kam es in den unteren Harncanälchen zu einer völligen Verlegung des Lumens durch Cylinder, weisse Blutkörperchen und Zelldetritus. Die Gefässknäuel der Glomeruli [2]) zeigten häufig zwischen ihren Schlingen zahlreiche weisse Blutkörperchen, stellenweise so massenhaft, dass die Knäuel davon wie übergossen erschienen. Bilder, welche auf Regenerationsvorgänge der Epithelien der Canäle deuteten, wurden mehrfach gefunden. Wurden die Thiere öfters, aber stets mit nicht tödtlichen Dosen chromsaurer Salze vergiftet, so trat eine verbreitete interstitielle Wucherung mit Verbreiterung der Interstitien auf. Bei Monate langer Vergiftung wurde gelegentlich auch Incrustation mit Kalksalzen angetroffen.

Soweit Kabierske. Die Richtigkeit dieser Befunde wurde von Pander an Nieren von Kaninchen und Hunden, welche mit chromsauren Salzen vergiftet waren, bestätigt. Bei der Chromoxydvergiftung fand Pander eine ganz ebensolche croupöse Entzündung der Glomeruli und gewundenen Harn-

---

[1]) Archiv f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 16, p. 386.

[2]) Posner (l. c.) hat gezeigt, dass die Capselräume, auch wenn sie leer zu sein scheinen, bei der Chromatvergiftung doch meist Eiweiss enthalten, welches beim Kochen sichtbar wird.

canälchen. Dieser Process erstreckte sich von der Rinde aus auf die abwärts gelegenen Theile, welche succesive ergriffen werden, wobei aber die zur Rinde gelegenen Partien stärker afficirt werden als die zur Pyramidenspitze, ferner fand sich Schwellung der Glomeruli und Exsudat in ihren Kapselräumen. Je kürzere Zeit die Vergiftung dauerte, um so exquisiter sind diese Erscheinungen ausgesprochen; dauerte sie länger, etwa über eine Woche, so waren die Epithelien der Marksubstanz bis in die Pyramidenspitzen erkrankt, aber immer in geringerem Masse als die der Rinde. Eine interstitielle Infiltration resp. Bindegewebswucherung ist etwa vom Anfang der zweiten Woche an zu constatiren, ist am Ende derselben schon etwas stärker und nach 3—4 Wochen recht beträchtlich. Je chronischer die Vergiftung verläuft, um so geringer sind die Veränderungen an den Epithelien, um so mehr kommt es jedoch entsprechend der längeren Dauer zu interstitieller Wucherung. Die Art der Nierenerkrankung stimmt also im Wesentlichen mit den von Kabierske beschriebenen und durch Vergiftung mit Kali bichromicum erzielten Veränderungen überein. Chromatniere und Chromoxydniere sind also identisch und daher der verkürzte Name Chromniere in der That berechtigt. Die Chromatwirkung auf das Centralnervensystem äussert sich bei acuter Intoxication in Benommenheit des Sensoriums, die in tiefes Coma übergeht und in schnell vorübergehender Reizung gewisser Centren, mit nachfolgender allmähliger Lähmung. Hierzu gehören die Bewegungscentra und das Athmungscentrum. Für den Vagus und die Vasomotoren liess sich keine centrale Affection constatiren. — Bei der Vergiftung durch Chromoxydsalze fallen die Reizungserscheinungen weg; dagegen dürfte die sub finem eintretende und an den hinteren Extremitäten beginnende Paralyse wohl als nervöse Affection anzusehen sein. Nicht zu übersehen ist ferner bei der Chromoxydvergiftung der Einfluss des Chroms, der sich in einer beträchtlichen Blutverarmung und einer theils durch diese, theils durch die anderen Affectionen bedingten Kachexie kund giebt. Mikroskopisch erscheinen die rothen Blutkörperchen manchmal verändert, gequollen; die weissen waren an Zahl auffallender Weise im Blute vermindert. Ob dies auch bei chronischer Vergiftung durch chromsaure Salze eintritt, ist nicht erwiesen, aber möglich[1]).

Man hat zwar subacute und chronische Vergiftungen mit doppelchromsaurem Kali angestellt, durch allmählige Einverleibung sehr kleiner Dosen, subcutan oder per os. Es ist aber sehr leicht möglich, ja sogar wahrscheinlich, dass diese Vergiftungen in das Gebiet der Chromoxydvergiftungen hineingehören, indem nämlich der Organismus kraft seiner reducirenden Fähigkeiten die Chromsäure zu Chromoxyd reducirt, was ihm möglich ist, so lange diese Arbeit sich innerhalb sehr beschränkter Grenzen hält. So findet man bei subcutaner Injection die Umgebung der Einstichsstelle grünlich verfärbt von abgelagertem Chromoxyd. Die Fähigkeit des Blutes ist in dieser Beziehung eine minimale. In etwas höherem Masse findet dieser

[1]) Auf Oxyhämoglobinlösungen wirkt nach Preyer (Die Blutkrystalle, 1871) chromsaures Kali nicht ein.

Reductionsprocess bei Einverleibung per os, im Magendarmcanale namentlich bei Pflanzenfressern statt, wo alle Reductionen lebhafter vor sich gehen, als sonst irgendwo im Körper. Aus dem Verdauungstractus wird dann das Chromoxyd mit den Fäces ausgeschieden. Was als lösliche Chromoxydverbindung in den allgemeinen Kreislauf gelangt, nimmt bald seinen Weg durch die Nieren in den Harn. So ist es sogar verständlich, dass chromsaure Salze in sehr kleinen Dosen selbst längere Zeit genommen werden können, ohne weitere schlimme Folgen zu haben.

Was nun den Verbleib des Chroms im Organismus von seiner Aufnahme bis zur Ausscheidung betrifft, so lässt sich darüber Folgendes sagen: Resorbirt wird das Chrom in jeder gelösten Form, je nach dem Verhältniss, wie diese Lösung mit dem Blute und den Körperflüssigkeiten lösliche oder unlösliche Verbindungen eingeht. Was den Applicationsmodus betrifft, so findet die Aufnahme in den allgemeinen Kreislauf am schnellsten durch die Venen, fast ebenso schnell durch das subcutane Zellgewebe statt. Bei der internen Darreichung hängt es davon ab, wie schnell die Magenschleimhaut bei Berührung mit dem Mittel erkrankt, d. h. angeätzt wird. Dementsprechend werden die chromsauren Verbindungen sehr schnell, die Chromoxydsalze langsamer vom Magen resorbirt. Es scheint aber die Magendarmschleimhaut gegen dieses verhältnissmässig schwache Gift, wie es die letztgenannten Verbindungen sind, doch recht empfindlich zu sein, so dass auch bei sehr kleinen Gaben von Chromoxydlösung der grösste Theil, wenn nicht Alles, doch zur Resorption gelangt. Nach der Aufnahme in den Blutkreislauf gelangen die Chromoxydsalze, soweit sie mit dem Blut keine Gerinnungen geben, direct unverändert in die verschiedenen Organe, um dort theils deponirt, theils wieder unverändert ausgeschieden zu werden. Die chromsauren Salze werden in ganz kleinen Quantitäten, wie bereits gesagt, zu Chromoxydverbindungen reducirt. Diese Function des Organismus dürfte jedoch eine sehr beschränkte sein.

In grösseren Dosen ist natürlich von diesem Reductionsmodus der chromsauren Salze nicht viel zu erwarten, und wird dann die betreffende Chromlösung wohl ziemlich unverändert bis in die betreffenden Organe gelangen und vielleicht hier, wo sie liegen bleibt oder ausgeschieden wird, bis zu einem gewissen Grade zersetzt werden. Ein Theil passirt aber jedenfalls auch unzersetzt die Ausscheidungspforten. So hat bei subcutaner Vergiftung mit Kali bichromicum z. B. Jaillard Chromsäure im Urin nachgewiesen, Kieser und Mayer konnten sie nach derselben Art der Application im Darme wiederfinden. Für den Magen und Darminhalt konnte Pander bei subcutaner Injection des Bichromats dieses bestätigen. Dumontier[1]) fand bei Hunden und Katzen verfüttertes Kaliumbichromat im Koth als Chromoxyd, im Harn als Chromat wieder. Was die Elimination des Chroms, gleichgültig in welcher Form es applicirt ist, aus dem Organismus betrifft, so sind die Nieren, der Darmtractus und die Leber als die wichtigsten Träger dieser Function anzusehen, und dass sie graduell in genannter Reihenfolge angeführt werden dürfen, dafür scheint der Versuch an

---

[1]) Progrès méd. 1884, Nr. 30, p. 599.

jenem Hunde, den Pander zur Blutdruckbestimmung mit milchsaurem Chromoxydnatron vergiftete, deutlich zu sprechen. Dass die Hauptmenge durch die Niere geht, unterscheidet die Chromvergiftung scharf von der mit Mangan, wo nach Cahn die Hauptmenge vom Darm ausgeschieden wird. Nach Lewin[1]) findet auch eine Ausscheidung der Chromate an die Lungenoberfläche statt, resp. in die Bronchien, und könne dabei hier Entzündung entstehen. Nach Beobachtungen von Viron soll die Ausscheidung des Chroms in den ersten 8 Stunden nach Einverleibung am lebhaftesten vor sich gehen, indem in genannter Zeit ca. 60% der eingeführten Menge wieder eliminirt wird, dann nimmt die Ausscheidung ab, und nach 4 Tagen sollen nur noch Spuren in Harn und Fäces nachzuweisen sein.

Wenn wir jetzt in Kürze die von Viron bei Chromvergiftungen von Thieren erzielten Resultate mit denen von Pander vergleichen, so finden sich einige nicht unwesentliche Differenzen, die der Besprechung bedürfen.

Viron kam bei seinen Studien zu folgenden Schlüssen. Von allen Chrompräparaten werden das Chrommetall, das Chromoxyd und das Chromgrün bei Einfuhr per os nicht resorbirt und sind ungiftig. Die anderen Präparate, wie das Chromoxydhydrat, das Chromchlorid, das schwefelsaure Chrom, der Chromalaun und die verschiedenen chromsauren Salze werden resorbirt, und man kann mit jeder von diesen Verbindungen sowohl eine acute als chronische Vergiftung bewirken.

Genannter Autor hat die Mehrzahl seiner Thiere per os vergiftet, wenige subcutan, und zwar mit Chromoxydsalzen subcutan nur 4 Thiere: 2 mit Chromalaun, 2 mit schwefelsaurem Chrom. Eines der letztgenannten war ein Hund von 11,5 kg, der in einmaliger Dosis 1 g schwefelsaures Chrom subcutan erhielt. Nach 2½ Stunden wurde ein an Chrom reicher Harn gelassen; es erfolgte Genesung.

Nach diesen Experimenten giebt Viron ein Bild von der acuten Chromvergiftung, welches sich mit dem von Pander gegebenen grösstentheils deckt. Nur von den Nieren behauptet er (obgleich die Kabierske'sche Arbeit über die „Chromniere" schon 5 Jahre vor der seinigen veröffentlicht worden ist), dass dieselben nichts Besonderes bieten, es sei denn eine geringe Röthung. In Bezug auf die Herzaction seien die Anschauungen getheilt, indem Einige einen Einfluss des Chroms auf dieselbe negiren, während Andere behaupten, dass das Herz in Diastole zum Stillstand gebracht werde. — Am Blut constatirte er Veränderung der Blutkörperchen.

Ueber die chronische Chromvergiftung, welche sich sowohl auf die chromsauren als auch auf die Chromoxydsalze, bezieht, äussert er sich folgendermassen: In der ersten Zeit bietet das Thier gar keine Vergiftungserscheinungen; die ersten Krankheitssymptome treten bei Vergiftung mit doppelchromsaurem Kali nach ca. 2 Monaten, bei Vergiftung mit schwefelsaurem Chrom nach 3—4 Monaten auf. Das Thier magert dann ab; in den hinteren Extremitäten treten unzusammenhängende Bewegungen ein; gewisse Hauptpartien, namentlich längs der Wirbelsäule, sind hyperästhetisch; an der Haut

[1]) Lewin, Toxikologie, p. 154.

entstehen Ulcera mit Tendenz in die Tiefe zu gehen; eiterige Conjunctivitis, Unruhe, epileptiforme Anfälle etc. vervollständigen das Bild. Der Tod tritt unter den Erscheinungen einer Kachexie, welche er „Chromkachexie" nennt, ein. Als Todesursache sieht er die Paralyse des Nervensystems und die Veränderung der Blutkörperchen an. Sectionsbefunde: An der Schleimhaut des Verdauungscanals Schwellung und Ulcerationen. Pigmentirung und Verfettung der Leber, dieselbe Pigmentirung an der Milz. Blutkörperchen deutlich verändert. Nieren blass, klein, gerunzelt, wie sclerosirt.

Für die Eliminationswege des Chroms hält Viron den Verdauungscanal und die Nieren, und zwar soll durch ersteren bei acuten Vergiftungen, welche in 8—10 Stunden zum Tode führen, die Hauptmenge des Chroms ausgeschieden werden, doch hat er auch einen schnellen Uebertritt des Chroms in den Harn beobachtet. Nähere quantitative Angaben fehlen aber, so dass die Behauptung der Hauptausscheidung durch den Darmcanal unbewiesen ist.

Nach Pander's Beobachtungen über Chromvergiftungen muss den Ansichten Viron's gegenüber an dem, was oben aus einander gesetzt worden ist, festgehalten werden.

2. Die Chromatvergiftung am Menschen.

Bei genauer Berücksichtigung aller im Vorhergehenden gemachten Angaben kann ich absolut keine Indication des internen Gebrauches chromsaurer Salze beim Menschen ausfindig machen. Nichtsdestoweniger hat es nie an solchen Praktikern gefehlt, welche ohne jeden vernünftigen Grund die chromsauren Salze in die Praxis der internen Medicin einzuführen bestrebt gewesen sind. So erklärte sie Radius[1]) für ausgezeichnete Brechmittel, ein anderer Autor[2]) für Expectorantien; beide fanden aber zum Glück nur wenige oder gar keine Nachahmer. Mehr Beifall fand die, wie es scheint, auf homöopathische Grundanschauungen basirte Empfehlung des Kaliumbichromats innerlich gegen Syphilis, welche von Eduard Robin[3]) erfunden ist und in neuerer Zeit trotz der Warnungen von Pelikan[4]) und Pirogoff (1854) viele Nachahmer[5]), besonders aber in Güntz[6]) einen sehr warmen Vertreter gefunden hat. Derselbe will mehr als 2000 Fälle

---

[1]) Siehe bei Bischoff, Die Lehre von den chemischen Heilmitteln, 2. Aufl., Bonn 1839, p. 201.

[2]) Bernatzik und Vogl, Lehrbuch der Arzneimittellehre 1884, I, p. 269.

[3]) Gaz. des hôpit. 1851, Nr. 70 u. Nr. 129.

[4]) l. c. p. 34.

[5]) Diese interne Behandlung der Syphilis ist nachgeahmt und empfohlen z. B. von Heyfelder, Vincenti (1852), Bonnefoux (Thèse de Paris 1866), Dolbean, Gossmann (Münchner Dissertation 1872); gegen luetische Excrescenzen hat Marshall zuerst (1857) Chromsäureätzungen angewandt und zwar mit gutem Erfolg.

[6]) J. E. Güntz, Die Syphilisbehandlung ohne Quecksilber. Berlin 1852. — Derselbe, Die Chromwasserbehandlung der Syphilis; eine neue Methode, Leipzig 1883; Wiener med. Presse 1883, Nr. 36—37. — Derselbe, Ueber den Nutzen der Chromwasserbehandlung; Memorabilien XXX, 1885, p. 73; cf. Schmidt's Jahrb., Bd. 206, p. 31.

damit erfolgreich behandelt haben. Er giebt das Mittel in mit CO_2 gesättigtem Wasser in Tagesdosen bis zu 0,03, was mir bei wochenlanger Fortsetzung der Kur eine unbedingt giftige Dose zu sein scheint. Schon die externe[1]) Anwendung der Chromsäure und ihrer Salze in der laryngologischen, rhinologischen, chirurgischen und gynäkologischen Praxis hat zu recht ernsten Vergiftungsfällen Anlass gegeben. Die Vergiftungserscheinungen sind nach äusserer und innerer Anwendung sehr ähnliche.

1,5—2,0 ctg Kali bichromicum pro die wurden durchweg von Kranken einige Zeit lang ohne Intoxicationserscheinungen vertragen. Aber schon nach 3 ctg pro die treten oft gleich in den ersten Tagen Beängstigung und Schmerz in der Herzgrube auf, sowie Trockenheit im Munde und zeitweises Erbrechen, welche Symptome nach Aussetzen des Mittels bald wieder schwinden. Grössere Gaben rufen sehr bald Erscheinungen hervor, welche der Cholera nostras in hohem Grade ähnlich sind: häufiges Erbrechen schleimiger, gelblich bis gallig, später blutig gefärbter Massen, die mitunter Fetzen der Magenschleimhaut enthalten, brennender Schmerz im Leib, copiöse Durchfälle, grosse Schwäche, Durst, kühle Extremitäten, Angst, Dyspnoe, Cyanose, Coma. Der Puls ist klein, fadenförmig, aussetzend, die Haut kühl, unempfindlich, die Respiration stertorös, und wenn der Tod nicht zu früh erfolgte, gesellten sich noch in auffälliger Weise Erscheinungen von Blasenreizung und parenchymatöser Nephritis hinzu. Auch Krämpfe in den Beinen sind kurz vor dem Tode beobachtet worden.

Die Sectionsbefunde waren folgende: Die Oesophagusschleimhaut im unteren Theil braunroth injicirt, Magenschleimhaut hyperämisch, mit Ecchymosen besetzt, besonders im Cardialabschnitt, und stellenweise abgelöst. Im Dünn- und Dickdarm Hyperämie und Ecchymosen. In der Leber fettige Degeneration, ebenso in der Herzmusculatur. An der Harnblasenschleimhaut Injection, Ecchymosen, sogar Cystitis. An der Niere parenchymatöse Nephritis. Letztere ist mit der von Kabierske und Weigert an Thieren untersuchten identisch und besteht in einer exquisit croupösen Affection der Epithelien der Tubuli contorti und der Henle'schen Schlingen. Auch an den Kapseln wurde Schwellung des Epithels gefunden. Je länger die Vergiftung gedauert hatte, um so deutlicher sind bei Thieren die Zeichen der interstitiellen neben der parenchymatösen Nephritis und bei sehr chronischer Vergiftung kann es bis zu den Erscheinungen der Nierencirrhose kommen, so dass die Niere wie sclerosirt erscheint. Es ist gegründeter Verdacht vorhanden, dass viele Patienten bei der Güntz'schen Chromwasserbehandlung nach Jahr und Tag an derartigen Nephritiden zu Grunde gehen. Das Blut ist oft chocoladenfarben, dunkel, flüssig, zeigt das Methämoglobinspectrum, bei langsam verlaufender Vergiftung sind deutliche Veränderungen der Blutkörperchen gefunden worden.

---

[1]) Dieselbe ist von Ure erfunden zur Beseitigung von Hämorrhoidalknoten und wurde dann von Frommer (1851), Marshall (1857) und Busch (1863) verallgemeinert. Jacobson's Chrommoxen stammen aus dem Jahre 1833. Die antiseptische Wirkung der Chromsäure fand John Dougall (The Lancet 1871, II, Dec., Nr. 25—27).

Bei der chronischen äusserlichen Chromsäurevergiftung handelt es sich meist um locale Affectionen und zwar an den Stellen, welche mit den Chrompräparaten am meisten in Berührung kamen. Das Entstehen localer Zerstörungsprocesse wird verständlich, wenn man bedenkt, dass die Chromate das Eiweiss fällen und dadurch abtödten und das leimgebende Bindegewebe[1]) in eine ebenfalls unlösliche und daher todte Verbindung umwandeln. Bei Arbeitern, die mit Chromsäure oder deren Salzen längere Zeit zu thun hatten, sei es, dass sie dieselben berühren oder den Staub, welcher diese Verbindungen enthielt, in die Nase bekamen, sind beobachtet worden: Schmerz, Röthung, Furunkel, Abscessbildung mit partieller Gangrän, scharfkantige Ulcera mit geringer Tendenz zur Heilung in der Haut und durch dieselbe bis in die Musculatur. Die Lieblingssitze dieser Affectionen sind Hände und Füsse und hier wieder die Seitentheile der Finger und Zehen. Auch an den Genitalien, der Innenseite der Schenkel etc. wurden sie gefunden.

Nach Inhalationen kam es zu Rhinitis mit Perforation des knorpeligen Septums, zu Bronchitiden mit gelbem Auswurf und Ulcerationen, die zuweilen sogar perforirten und Suffocationserscheinungen veranlassten, zu Ulcerationen im Rachen etc.

Anhangsweise möchte ich noch bemerken, dass die von Ehrendorfer[2]) und Leopold[3]) empfohlene Chromsäurecatgutnaht nach meinen Untersuchungen zu Vergiftungen keinen Anlass geben kann.

Ich habe im Nachstehenden eine Tabelle der mir hier in Dorpat zugänglichen Vergiftungsgeschichten aus der Litteratur zusammengestellt, welche mir nicht nur für den Praktiker, sondern auch für den Pharmakologen nicht uninteressant zu sein scheint. In der Panderschen Dissertation fehlt dieselbe.

---

[1]) Vergl. J. M. Eder, über das Verhalten von Leim und Kohlehydraten gegen Chromate. Journ. f. pract. Chemie, N. F., Bd. 19, p. 294.

[2]) Arch. f. Gynäkologie, Bd. 26, p. 125.

[3]) Deutsche med. Wochenschr., Bd. 12, 1886, Nr. 32.

Tabelle der in der Litteratur beschriebenen Fälle von Chromatvergiftung beim Menschen.

Nr.	Autor.	Journal.	Vergiftungsgeschichte.	Ausgang und Sectionsbefund.	Bemerkungen.
1	W. Cumin, citirt bei Dierbach.	Edinburgh med. and surg. Journ. 1827, vol. XXVII; cf. J. H. Dierbach, Mat. med. I, 1857, p. 492.	Bei Arbeitern, welche mit Kaliumdichromat zu hantiren hatten, entstanden Geschwüre nicht nur an den Händen, sondern auch an der Glans penis, ferner Psoriasis diffusa und Impetigo.	Genesung.	Ueber Cumin siehe ferner: Salzburger medic. Zeitg. 1828, Bd. 2, p. 137; Sammlung auserlesener Abhandlungen für pract. Aerzte, Bd. 35, Stück 2, p. 226; Journal de Chimie médicale, Dec. 1828, p. 394. Er empfiehlt das Dichromat zum Wegätzen tuberculoser Excrescenzen.
2	Duncan, citirt bei Christison.	Edinburgh med. and surg. Journ. XXVI, 133; cf. Christison, Toxikologie. Uebers., Weimar 1831, p. 521.	Als in Glasgow das Kaliumdichromat zum Färben eingeführt wurde, bekamen die Arbeiter an den Händen bösartige fressende Geschwüre, welche in die Tiefe gingen und manchmal Arm und Hand durchbohrten.	Niemand starb.	
3	Bär, citirt bei Ducatel.	cf. Nr. 12.	Mehr als 20 Arbeiter in Maryland, welche mit der Bereitung von Kaliumdichromat beschäftigt waren, bekamen an den von Epidermis entblössten Stellen der Hände und Arme schmerzhafte penetrirende Geschwüre. Einigemale traten solche selbst an Körperstellen auf, welche mit der Lösung nicht direct in Berührung kamen.	Niemand starb.	Ein von Ducatel selbst beobachteter Vergiftungsfall ist mir nicht bekannt, obgleich z. B. Pelikan von einem solchen redet. Dagegen möchte ich betonen, dass D. angiebt, in Amerika sei das Kaliumdichromat zu Mordzwecken „sehr beliebt“.

Nr.	Autor.	Journal.	Vergiftungsgeschichte.	Ausgang und Sectionsbefund.	Bemerkungen.
4	Thibault, citirt bei Hirt.	Annales d'hygiène publique [2 sér.], T. VI, 1856, p. 155; cf. Hirt, gewerbl. Vergiftungen 1875, p. 135.	Beim Verpacken des Chromgelbs, wobei sehr viel Verstäubung vorkommt, treten hin und wieder, aber doch nur selten Vergiftungen der Arbeiter ein, bei welchen das Vergiftungsbild durch die Chromsäure bedingt wird.	Todesfälle sind nicht beobachtet.	
5	Schindler.	Gräfe's u. Walther's Journal, Bd. 26, Heft 4, 1855 (?).	Selbstmord aus Muthwillen bei einem Färber durch Kaliumdichromat; keine schwere Magendarmentzündung, wohl aber Strangurie, Nephritis, Icterus und Tod nach 54 Stunden unter den Erscheinungen des „Todmüdeseins".	Keine Abnormitäten im Magen oder Dickdarm; Dünndarm etwas geröthet; Leber gelblich; Milz blutreich; Nieren vergrössert, auf dem Durchschnitt „marmorirt geröthet". Im Mageninhalt noch Chrom nachweisbar.	
6	Bécourt et Chevallier, citirt bei Hirt.	Annales d'hygiène publ. [2 sér.], T. XX, 1863; cf. Hirt, gewerbl. Vergiftungen, Abth. II, p. 44.	Die mit Kaliumdichromat beschäftigten Arbeiter erkranken in der schon oben mehrfach beschriebenen Weise, namentlich an Hautausschlägen.	Todesfälle sind nicht beobachtet.	
7	Delpech et Hillairet.	Bullet. de l'acad. de méd., T. XXIX, 1863, p. 289 et 1864, p. 345; Annal. d'hygiène publ. [2 sér.], T. XXI, 1869, p. 5; T. XLIV, 1876, p. 5; T. XLV, 1876, p. 5 u. p. 193.	Fein vertheilter Chromatstaub bedingt bei den Arbeitern Rhinonecrose, d. h. Perforation der knorpeligen Nasenscheidewand, sowie pseudoluetische Geschwüre an den Fauces. An freiliegenden Stellen der Haut des übrigen Körpers, sowie auch an der Innenseite der Schenkel und an den Genitalien entstehen tiefgreifende Ulcerationen und pustulöse Eruptionen. Auch Bronchitis mit Athembeschwerden, Abmagerung, Kachexie und Kopfschmerz kommt vor, während beim Pulverisiren von Chromeisenstein dies nicht beob-	Tödtliche Ausgänge gehören nicht zur Regel.	Vergl. auch Hirt, Die Staubinhalationskrankheiten 1871, p. 115, und Hillairet et Laborde, Progrès méd. V année, p. 385 et 387.

8	J. Dougall.	The Lancet 1871, II, Nr. 25 und 27. p. 847 u. 911.	In einer Kaliumdichromatfabrik in Shawfield kam es bei den Arbeitern an allen mit dem Salze in Berührung kommenden Theilen, namentlich aber an den Händen zu Schmerzhaftigkeit, Röthung, Bildung von Papeln, Pusteln, Furunkeln und scharfrandigen, bis auf die Musculatur gehenden Geschwüren. Destruction der Nasenflügel, des Nasenseptums, ja selbst des Pharynx war häufig zu beobachten.	Tödtlicher Ausgang scheint nie vorgekommen zu sein.	Eine völlige Restitution der zerfressenen Nase kam nie vor.
9	L. Hirt.	Die äusseren Krankheiten der Arbeiter. Leipzig 1878, p. 45.	In Glasgow sah H. in einer Chromfabrik vom Dichromat bedingte, cylindrische, bis in die Musculatur dringende Geschwüre an den Armen der Arbeiter, sowie bei einem 13jährigen Knaben, der erst 12 Tage in der Fabrik gearbeitet hatte, Perforation des Nasenseptums. Von den älteren Arbeitern litten viele an dieser Rhinonecrose, die übrigens nicht schmerzhaft ist. Das Geruchsvermögen braucht nicht gestört zu sein.	Alle Erkrankten blieben am Leben.	
10	A. Mosquéront.	Des accidents développés chez les ouvriers teinturiers par l'emploi du bichromate de potasse. Thèse de Paris 1880.	7 Fälle von Erkrankung von Stubenmalern, welche viel Kaliumdichromat verwendet hatten. Es entstanden phagedänische Geschwüre am Handrücken, bläschenförmige Eruptionen am ganzen Körper, sowie Schnupfen und Conjunctivitis.	Wie es scheint, erfolgte Heilung.	

Nr.	Autor.	Journal.	Vergiftungsgeschichte.	Ausgang und Sectionsbefund.	Bemerkungen.
11	J. Mackenzie.	Annales des maladies de l'oreille et du larynx, T. X, Nr. 9, p. 237, Sept. 1884.	Die Rhinonecrose kann bei Arbeitern in mit Chromatstaub gefüllten Räumen schon nach wenigen Tagen auftreten. Von der Necrose kann jede Muschel, die Mucosa des Nasenrachenraumes und der Pharynx befallen werden. Geschwüre in der Trachea und den Bronchien sind häufig; ebenso Mittelohrentzündung.	Die nekrotischen Theile regeneriren sich nicht wieder.	
12	Bär, citirt bei Ducatel.	Baltimore med. and surg. Journ., Oct. 1833, p. 44; Archives générales de Médecine VI, 1834, Sept., p. 120; cf. Orfila-Krupp, Toxikologie 1853, II, p. 56.	Ein Arbeiter in Maryland aspirirte aus einem Heber Kaliumdichromat, spie sogleich aus, bekam aber doch „Hitze" in Hals und Magen und blutigschleimiges Erbrechen. Tod nach 5 Stunden.	Schleimhaut des Magens, Duodenums und eines Fünftel des Jejunums in Fetzen verwandelt; der Rest mit dem Scalpellstiel leicht abzuschaben.	Ducatel's Hauptmittheilung ist eine Monographie on Poisoning with the Preparations of Chrome; cf. Journ. of the Philosophic College of pharmacy, Jan. 1834, Nr. 4; Journ. de Chimie med. [1 sér.], T. X, p. 438.
13	G. Wilson.	London medical Gazette 1844, vol. XXXIII, p. 734. Schmidt's Jahrb., Bd. 43, p. 290.	Selbstmord eines 64jährigen Melancholikers in Leeds durch Kaliumdichromat. Der Patient wurde nach 12 Stunden als Leiche im Bette vorgefunden. Gastrische Reizungserscheinungen waren nicht dagewesen.	Im Magen 16 Unzen tintenartiger Flüssigkeit, welche sehr reich an Kaliumdichromat war. Magenschleimhaut stark injicirt. In der Kopf- und Brusthöhle keine Abnormitäten.	
14	Bishop, citirt bei Taylor.	Guy's Hospital Reports, Oct. 1850, p. 214; Taylor, On Poisons, III edit., London 1875, p. 489.	Ein Knabe in Kirkstall verschluckte eine unbekannte Menge von Kaliumdichromat und brauchte 4 Monate, um sich von der sofort eintretenden Vergiftung zu erholen.	Genesung.	

15	West, citirt bei Taylor.	Provincial Journal, 24. Dec. 1851, p. 700; Taylor, p. 489.	Ein Arzt probirte eine Lösung von Kaliumdichromat und erkrankte darnach unter enteritischen Erscheinungen, welche sehr an Cholera erinnerten.	Genesung.	
16	Robin, citirt bei Jaillard.	Jaillard, Toxicologie du bichromate de potasse. Thèse de Paris 1853; Gaz. méd. de Strasbourg 1861, p. 68; Gaz. des hôp. 1853, Nr. 76 u. 80.	Ein Patient bekam gegen Lues Kaliumdichromat, täglich 0,01—0,06 g, worauf Uebelkeit, Koliken und Durchfall nach 20tägiger Darreichung. 5 Tage später traten auf 0,06 g starke Brechbewegungen, Unruhe, kühle Haut, Blässe und fadenförmiger Puls auf.	Genesung.	
17	Dusterley, citirt bei Jaillard.	cf. Nr. 16.	Ein Lehrling ass ein mit Kaliumdichromat beschmutztes Butterbrot, worauf sehr bald Leibschmerz, Koliken, Erbrechen von Blut und Auftreibung des sehr empfindlichen Leibes eintraten.	Genesung.	
18	Wood, citirt bei Taylor.	Taylor, On Poisons, p. 489 (etwa 1860); Taylor, Principles and practic of medical jurisprudence 1865, p. 260.	2 Drachmen Kaliumdichromat tödteten ein Weib binnen 4 Stunden. In den ersten 2 Stunden heftiger Brechdurchfall. Dann, in das Bartholomew-hospital geschafft, wurde sie pulslos, bewusstlos und athmete stertorös. Unterlippe und Zunge waren geschwollen, erstere ausserdem purpurroth.	Blut schwarz, flüssig; Schleimhaut des Magens grösstentheils zerstört, von schwarzbrauner bis rother Farbe; Duodenum am obern Theile hochroth, am untern mehr gerunzelt; ebenso die obere Hälfte des Jejunum.	
19	Ogston, citirt bei Husemann.	British med. Rev., T. XXVIII, Oct. 1861, p. 492; Husemann, Toxikol., p. 940.	Tödtlich verlaufende Vergiftung durch Kaliumdichromat.	Ablösung und stellenweise Zerstörung der Schleimhaut des Magens, Duodenums und Jejunums; Hyperämie der Nieren und des Gehirns.	

Nr.	Autor.	Journal.	Vergiftungsgeschichte.	Ausgang und Sectionsbefund.	Bemerkungen.
20	N. Neese.	Pharmaceutische Zeitschr. f. Russland 1862, Nr. 7.	Der Prof. Parochow zu Charkow nahm einen Esslöffel gelbes chromsaures Kali statt Glaubersalz, bekam schon nach wenigen Minuten heftigen Brechdurchfall und starb nach 12 Stunden.	Der Befund scheint der gewöhnliche gewesen zu sein.	
21	Schrader.	Horn's Vierteljahrsschr. f. ger. Med. N. F., Bd. 5, 1866, p. 113.	Ein 24jähriges Mädchen nahm zur Abtreibung der Leibesfrucht Kaliumdichromat. Darauf kam es sofort zu Uebelkeit, Kopfschmerz, anhaltendem Erbrechen, Durchfall und starkem Durst, vorübergehenden Krämpfen in den Beinen, Benommenheit, Irrereden. Tod nach 20 Stunden.	Die erst nach 8 Tagen vorgenommene Section ergab hinsichtlich des Magendarmcanals negativen Befund; dagegen befand sich in der Bauchhöhle ½ l blutige Flüssigkeit und die eine Niere war abnorm blutreich.	
22	Autor?	Eulenburg's Realencyclopädie, 2. Aufl., 1885, Bd. 4. p. 289.	Ein 23jähriges Frauenzimmer verschluckte ein Stück Kaliumdichromat. Bald darauf Uebelkeit, heftige Leibschmerzen, Erbrechen, kühle Extremitäten und häufige Entleerung dunkler kaffeesatzartiger Massen. Tod nach 9 Stunden.	Lungen ziemlich blutreich; leichte vasculäre Injection des unteren Theils der Oesophagusschleimhaut; im Magen 16 Unzen dicker rothbrauner Flüssigkeit und darin ½ Drachme Dichromat. Ein weiterer Theil dieses Salzes war durch Erbrechen entleert, ebenso fast die gesammte losgelöste Magenmucosa des Cardialtheils. Magenwandungen dunkel geröthet, im Cardialtheil stark defect. Dünndarmschleimhaut hyperämisch, stellenweise blutig extravasirt. Die chemische Untersuchung ergab nichts.	

23	H. Wardner.	Med. and surg. Reporter 1869, T. XX, p. 362; Dragendorff, Manuel de Toxicologie, p. 667; Falck, Toxikologie, p. 144.	Selbstmord eines Amerikaners durch Einnahme von 1 g gelöster freier Chromsäure, worauf sofortiges Erbrechen, anfangs von Speisen, dann von Galle und zuletzt von Blut. Es trat Collaps, aber nach einigen Stunden Besserung ein. Der Magen blieb für einige Zeit schmerzhaft und empfindlich.	Genesung.	
24	H. C. Andrews, citirt bei Taylor.	Taylor, On Poisons, p. 489 (July 1869).	Ein Mann verschluckte in suicidaler Absicht 60 g gelöstes Kaliumdichromat, gemischt mit „pearlash". Nach 2 Stunden war er moribund. Es bestanden heftige Krämpfe, die Pupillen waren erweitert, der Puls kaum wahrnehmbar. Per os und per anum wurden grünliche Massen entleert. Der Magen wurde ausgepumpt und nach 9 Stunden war Patient wieder wohl, so dass nur noch Schmerzen in den Schultern und Beinen bestanden.	Genesung binnen einer Woche.	
25	Linstow.	Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Medicin, N. F., Bd. 20, Juli 1874, p. 60.	2 Kinder erkrankten 4 Stunden nach dem Verzehren einer theilweis mit Chromgelb gefärbten Tragacanthmasse und starben nach 2 resp. 5 Tagen. Die Erscheinungen bestanden in starkem Erbrechen, Prostration, Röthung des Gesichts, Erythem der Haut und Brust, Sopor, Aussetzen des Pulses, Cheyne-Stokes'sches Athmen.	I. Schleimhaut des Magens und Darms sammetartig, trübe, mit Blutpunkten besetzt, besonders an der Cardia. Rechte Niere blutreicher als die linke. II. An einzelnen Stellen des Magens die mit zahlreichen Blutaustritten versehene Schleimhaut abgelöst, am Pylorus und im Duodenum verdickt und gelockert. Nieren sehr blutreich; aus den Kelchen entleert sich Eiter. Leber beider Kinder verfettet.	Nach der gerichtlichen Untersuchung erhielten beide Kinder zusammen nicht über 0,02 g Chromgelb.

Nr.	Autor.	Journal.	Vergiftungsgeschichte.	Ausgang und Sectionsbefund.	Bemerkungen.
26	O. Hjelt.	Ofversigt Helsingfors 1872; Schmidt's Jahrb., Bd. 170, 1876, p. 232.	Vergiftung eines Erwachsenen durch Lösung von Kaliumchromat.	Im Hirnsinus flüssiges dunkles Blut. Marksubstanz des Hirns von kleinen Blutpunkten dicht durchsetzt. In den Lungen überall im elastischen Lungengewebe verschieden grosse, mit Blut diffundirte Flecke. Magen stark ausgedehnt, enthält eine röthliche, theilweise auch graubraune, leicht flockige Masse; die gleichförmig geröthete und geschwollene Schleimhaut des Magens zeigt einige unbedeutende Ecchymosen, zwischen denen nur wenige kleinere Erosionen entdeckt werden konnten. Nieren fest, wenig blutreich. Der Dünndarm enthält dieselbe Flüssigkeit, wie der Magen. Die Brunner'schen Drüsen und Follikel ragten stark ausgeprägt in der ganzen Ausdehnung des Darmes hervor. Am Ende des Jejunum und Anfang des Ileum die Peyer'schen Plaques geschwollen, hellgrau und stark hervorragend. Harnblase contrahirt, Schleimhaut schiefergrau.	
27	v. Mosetig, citirt bei Falck.	Jahresber. d. I. chir. Abtheilung d. k. k. Wiedener Krankenhauses. Wien 1874; Falck, Toxikologie, p. 144.	Nachdem bei einer Frau ein in Zerfall befindliches Brustcarcinom mit krystallisirter Chromsäure geätzt worden war, trat bald heftiges Erbrechen, intensive Leibschmerzen, Pulslosigkeit, Cyanose, Durchfall und nach einigen Stunden Collaps und Tod ein.	Das Sectionsresultat ist mir unbekannt.	Vergl. auch Stricker's med. Jahrb. 1877, p. 139, wo August Mayer diesen Fall bespricht.

28	J. Brück, citirt bei Falck.	Pesterchirurgische Presse 1877, Nr. 7; Falck, Toxikologie, p. 144.	Ein ganz ähnlicher Fall von äusserlicher Anwendung der Chromsäure mit folgender Vergiftung, der jedoch nicht tödtlich verlief.	Völlige Genesung.
29	M. Johnson.	Medical Times and Gaz. 1877, 20. Oct., p. 447.	Es wird ein Weinglas voll Lösung von Kaliumdichromat, etwa 2 Drachmen des Salzes entsprechend, ausgetrunken. Verabfolgung von Eiweiss und von Senf als Brechmittel nach etwa 20 Minuten. Mehrere Fetzen der Magenschleimhaut werden ausgebrochen. Es erfolgt Genesung unter angemessener symptomatischer Behandlung.	Völlige Genesung.
30	Leopold.	Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Medicin, Bd. 27, 1877, p. 29.	6 Personen bekamen nach längerem Einathmen von Bleichromatstaub gelben Auswurf, Appetitlosigkeit, Uebelkeit, Erbrechen, Schmerz in der Nabelgegend und Verstopfung. Die Fäces waren gelb tingirt.	Bei 5 Erwachsenen trat langsam Genesung ein; die sechste Person, ein Kind, starb unter Diarrhöe und Fieber. Die Section ergab Magenperforation. Die Lunge enthielt Bleichromat.
31	Maschka.	Prager Vierteljahrsschrift, Bd. 136, Jahrgang 34, 1877, Nr. 4, p. 37.	Eine 25jährige Frau nahm in suicidialer Absicht ein haselnussgrosses Stück Kaliumchromat. Symptome: Erbrechen, blutige Stühle, Schmerzen im Unterleibe, Collaps, Tod nach 14 Stunden.	Gehirn und seine Häute sehr blutreich. Magen von aussen hellroth, enthält über 1 Lit. chocoladenbraune, alkalische Flüssigkeit. Schleimhaut an der Cardia und dem Pylorus dunkel geröthet, geschwellt, theilweise blutig suffundirt. Darm enthält theils blutige, theils theerige Massen; seine Schleimhaut geschwellt, dunkelroth, blutig imbibirt, an vielen Stellen mit linsen- bis erbsengrossen Substanzverlusten.

Nr.	Autor.	Journal.	Vergiftungsgeschichte.	Ausgang und Sectionsbefund.	Bemerkungen.
32	Jacob.	Bayrisches ärztl. Intelligenzbl. 1878, Bd. 25, Nr. 10.	J. hatte bei einer Frau papilläre Excrescenzen an der Vaginalportion mit Chromsäure betupft und darauf ergiebig ausgespritzt. Nach $1\frac{1}{2}$ Stunden Vergiftungserscheinungen: kleiner Puls, Erbrechen, Singultus. Erholung in einigen Stunden. In einem zweiten Falle wurden ähnliche Vergiftungserscheinungen, welche in 2 Stunden vorübergingen, an einer Frau beobachtet, deren Erosionen der Portio mittelst eines Glasstabes betupft waren, an welchem sich Chromsäure befand.	Völlige Genesung.	
33	Groth, referirt im Pharmaceut. Jahresbericht.	Ageskr. f. Läger 3. R., Bd. 28, 1879, Nr. 12; Pharmac. Jahresb. pro 1880.	Ein Knabe steckte sich ein bohnengrosses Stück Kaliumdichromat in die Nase, worauf heftige Schmerzen in Kopf und Nase und starke Nasensecretion. Nach Verschlucken des Krystalles 3 Tage anhaltendes Erbrechen; ferner Conjunctivitis und rothe Flecken auf der Haut der Arme.	Genesung.	Ein in einigen Büchern erwähnter „Fall Jacubowitz“ scheint mit diesem identisch zu sein.
34	Walker.	The Lancet 1879, p. 464.	Eine Person nahm 0,18 g Kaliumdichromat. Es erfolgte heftiges Erbrechen, Durchfall und Collaps, aber dann Besserung.	Genesung.	
35	Kieser.	Württemb. Correspondenzbl. 1880, Nr. 38.	Tod durch Kaliumbichromat binnen 8 Stunden.	Blut dunkel, dünnflüssig. In den Seitenventrikeln des Gehirns, in der Bauchhöhle und den Pleurahöhlen blutig gefärbtes Serum; Schleimhaut des Larynx und der Trachea hyperämisch.	

36	Robert Ch. Smith.	Brit. med. Journ. 1882, 7. Jan.; Med. Times and Gazette 1882, 7. Jan., p. 6; The Lancet, 11. March., p. 391.	Mit Chromblei gefärbte Baumwolle vergiftete mehr als 60 Arbeiter und Arbeiterinnen, welche sie verarbeiteten. Symptome: intensiver Icterus der Conjunctiven und der Haut; grüne Chromstühle, Chrom im Harn.	Eine Patientin starb. Neben Chrom (?) wurde in der Leber Blei gefunden.
37	N., referirt in Schmidt's Jahrbüchern.	Arsberättelse från Sabbatsberg sjukhus i Stockholm for 1882, p. 174; Schmidt's Jahrb., Bd. 201, 1884, p. 129.	N. beobachtete nach einer intrauterinen Injection von Chromsäurelösung, die bei einem intraparietalen Myom gemacht war, Chromsäurevergiftung. Gleich nach der Injection Erbrechen, Diarrhöe, Schmerz im Bauch. Alles dauert fort, der Allgemeinzustand bleibt schlecht, Blutung und übelriechender Ausfluss. Tod nach 4 Wochen.	Uterushöhle weit, enthält übelriechende, mit Blut gemischte Flüssigkeit; Schleimhaut grünbräunlich und grau verfärbt, zerfallend. In der Vagina 2 Ulcera mit zerfressenen Rändern. Nierensubstanz schlaff, Corticalis geschwollen und anämisch, Fascikel und Basis der Pyramiden weisslich-gelb. Im Fundus des Magens Injection und Ecchymosen, im Pylorustheil Pigmentirung.
38	E. Bernasconi.	Des effets toxiques du bichromate de potasse. Thèse de Lyon 1883.	2 Arbeiter tranken eine Lösung von Kaliumdichromat in 10%iger H_2SO_4 statt Malaga. Erbrechen, Durchfall, heftigste Schmerzen. Tod nach 10 und 23 Stunden.	Oesophagus und Magen grün; Ecchymosen an Lungen und Herz. Im Harn nur Spuren von Chrom. Leber und Nieren verfettet.
39	Macniven.	The Lancet 1884, Nr. 19, p. 320.	Ein 20jähriger Arbeiter nahm in suicidialer Absicht 8 g Kaliumdichromat. Man wusch den Magen aus, reichte Milch, Kalkwasser und Bismuthum subnitricum und injicirte **Aether.**	Völlige Wiederherstellung am nächsten Tage.

Nr.	Autor.	Journal.	Vergiftungsgeschichte.	Ausgang und Sectionsbefund.	Bemerkungen.
40	F. Falk.	Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med., Bd. 42, 1855, p. 290.	Ein 50jähriger Potator vergiftete sich mit einer unbekannten Menge von chromsaurem Blei. Es folgte Coma und Tod nach $2^1/_2$ Stunden.	Im Magen ziemlich viel dickliche, goldgelb glänzende Massen; dieselbe Farbe zeigen die Magenwandungen, welche sonst normal sind. Ebenso Inhalt und Wand des Duodenums. Im untersten Theil des Ileum gröngefärbter Inhalt, während die Wandungen gelb sind.	
41	J. Waugh.	The Lancet 1885, 19. Dec., p. 1135.	2 Personen vergifteten sich selbst durch Trinken einer Lösung von 15 g Kaliumdichromat. Die Frau starb, ohne Erbrechen gehabt zu haben, nach 50 Minuten. Der Mann bekam schweren Collaps, wurde aber durch Brechmittel und Analeptica gerettet.	Section wurde nicht gemacht.	
42	Gläser.	Deutsche med. Wochenschrift 1886, Bd. 12, Nr. 17.	Ein 26jähriger Vergolder nahm am Morgen aus Lebensüberdruss „für 5 Pfennige" Kaliumchromat, d. h. etwa 10 g, und bekam sehr bald Brechdurchfall. Erst Abends wurde der Magen ausgespült. Harn enthielt mehrere Tage Eiweiss sowie hyaline und granulirte Cylinder. Nach 10 Tagen Harn normal, jedoch noch längere Zeit Fieber und neue Durchfälle.	Völlige Genesung nach 5 Wochen.	
43	J. J. Reese.	Medical News, vol. LI, Nr. 9, 1887, 27. Aug., p. 229; cf. auch ibid 18. Jun. 1887, p. 676.	Eine Massenvergiftung durch Chromgelb in Pennsylvanien. Mit dem Gifte war jahrelang eine Teigmasse gefärbt worden, die zu Fladen verarbeitet und viel gekauft wurde. Die häufigsten Symptome waren Nausea, Erbrechen grüngelber Massen, Schmerzen im Leibe und den Gliedern und sehr heftige Krämpfe, unter denen bei mehreren Personen der Tod eintrat.	Bei 13 Personen trat der Tod ein. Bei der gerichtlichen Untersuchung wurde nicht nach Chrom gesucht, wohl aber Blei im Gehirn, Rückenmark und Leber nachgewiesen.	Reese glaubt die Vergiftung nur auf Blei beziehen zu müssen; doch spricht seine eigene Schilderung der Symptome für Chrom.

Diese Tabelle bedarf kaum eines Commentars. Sie zeigt, dass die Vergiftungserscheinungen bei Menschen und Thieren sich sehr ähnlich sind und dass die Empfindlichkeit des Menschen gegen die Chromate eine sehr grosse ist. Ich möchte daher, um fernere ähnliche Vorkommnisse möglichst zu verhindern, wie Pelikan (l. c. p. 38) dafür plaidiren, dass man chromsaure Salze aus dem Detailhandel völlig ausschliesst resp. nur gegen Giftschein abgiebt. Falls man dies nicht aufs Strengste durchführt, werden Vergiftungen damit nie seltener werden. Auch an Warnungen des Publicums vor diesen Giften fehlt es noch durchaus. So besinne ich mich sehr genau, dass ich als Knabe in Halle mit chromsaurem Kali vielfach gespielt habe, und dass weder ich noch meine Kameraden vor diesem gefährlichen Spielzeug gewarnt wurden.

VI. Vergleich der Wirkung des Chroms mit der anderer Metalle.

In seiner Wirkung auf den Verdauungstractus und die Nieren schliesst sich das Chrom dem Arsen, Antimon, Kobalt, Platin etc. an und steht auch dem Quecksilber nicht fern. Es hat mit allen genannten Metallen und Metalloiden die Entzündung des Magendarmcanals, verbunden mit Hämorrhagien, die Nephritis und die Resorbirbarkeit bei Application per os gemeinsam. Es braucht hier kaum noch einmal daran erinnert zu werden, dass die Chromsäurepräparate natürlich viel intensiver wirken als die Chromoxydpräparate.

Nach ihrer Resorbirbarkeit vom Magendarmcanal aus zerfallen die Metalle in zwei grosse Gruppen, und zwar in solche, welche leicht, und solche, welche schwer, resp. gar nicht von der intacten Magendarmschleimhaut resorbirt werden. Die Nichtresorbirbarkeit ist zuerst für das Mangan, und zwar von mir, nachgewiesen worden. Welche Metalle sich ihm in dieser Beziehung anschliessen, ist leider noch nicht genügend festgestellt; für das Eisen ist die Nichtresorbirbarkeit zum Mindesten sehr wahrscheinlich gemacht. Auf nachstehender Tabelle sind die Metalle und Metalloide, die beim Vergleich mit Chrom zur Sprache kommen, so gut es ging nach diesem Gesichtspunkt geordnet.

Alle auf genannter Tabelle angeführten Elemente, mit Ausnahme des Mangans und Bleis, wirken in den entsprechenden chemischen Verbindungen auf den Verdauungstractus entzündungserregend: es bleibt entweder bei mehr weniger hochgradiger Hyperämie und Injection, oder es kommt zu spärlichen oder reichlichen Blutextravasaten von verschiedener Grösse. Als Prädilectionsstellen für diese Affectionen sind im Allgemeinen der Magen und die unteren Dünndarmpartien anzusehen, doch gilt dieses nicht für alle genannten Metalle in gleicher Weise und ist nur bei einzelnen deutlich ausgesprochen, wie beim Arsen, Nickel, Kobalt, Quecksilber, Chrom und Beryllium.

Was die Nierenveränderungen betrifft, so hat die Chromnephritis sehr viel Aehnlichkeit z. B. mit der Wismuthnephritis; es handelt sich bei beiden in erster Linie um Necrose an den Epithelien der gewundenen Canälchen und um Exsudat in den Glomeruluscapseln.

Die Herzthätigkeit wird vom Chrom, wie bereits besprochen,

nicht beeinflusst, welche Eigenschaft dieses Metall mit Platin, Nickel, Kobalt, Eisen, Aluminium und Beryllium gemeinsam hat, während die übrigen auf der Tabelle verzeichneten Elemente in höherem oder geringerem Grade lähmend auf das Herz wirken.

Die Ausscheidung der ins Blut gespritzten Metalle findet beim Mangan, wenn nicht ausschliesslich, so doch zum weitaus grösseren Theile durch den Darmcanal statt, bei Chrom und Silber fast ausschliesslich durch die Nieren, bei den übrigen Metallen theils durch den Darm, theils durch die Nieren. Doch bedarf dieses für einige derselben, wie z. B. fürs Blei, noch durchaus weiterer Versuche. Irgend einen chemischen Anhalt für dieses merkwürdige Verhalten kann man in dem bis jetzt vorliegenden Versuchsmaterial nicht finden. Dass neben Darm und Niere sich an der Ausscheidung mancher Metalle auch die Speicheldrüsen, Hautdrüsen, Nasenschleimhautdrüsen, Milchdrüsen etc. betheiligen, ist z. B. für Quecksilber und Thallium festgestellt, für die meisten anderen Metalle jedoch bedarf es durchaus neuer Untersuchungen.

In die nachstehende Tabelle sind von Pander nicht alle Metalle aufgenommen worden, sondern nur diejenigen, welche nach einigermassen vergleichbaren Methoden untersucht worden sind. Die Resultate einer auf Baryum bezüglichen Untersuchung von Alexander Bary[1]) sind deshalb nicht mit berücksichtigt, weil diese Arbeit in einem späteren Bande dieser Institutsarbeiten ausführlich veröffentlicht werden soll.

Eine Umrechnung aller in der Tabelle enthaltenen Dosen pro Kilogramm Kaltblüter und Warmblüter war leider in Folge der Ungenauigkeit der Angaben einzelner Autoren unmöglich.

Vom Chrom sind natürlich in die Tabelle nur die Dosen für Chromoxyd aufgenommen; die für Chromsäure, resp. deren Salze eignen sich zum Vergleiche mit anderen Metallen nicht.

Man ersieht aus der Tabelle trotz ihrer Unvollkommenheit leicht, dass von allen Metallen nur das Silber in Gestalt seiner Oxydsalze ebenso schwach giftig ist, als das Chrom in Form des Oxydes. Die Chromate gehören ganz im Gegensatz dazu zu den giftigsten Metallverbindungen.

---

[1]) Beiträge zur Kenntniss der Baryumwirkung. Inaug.-Dissert., Dorpat 1888, 157 pp.

Metall.	Resorbirbarkeit von Magen u. Darm.	Tödtliche Dosis bei subcutaner Application			Veränderungen am Magen und Darm.	Veränderungen an den Nieren.	Verhalten des Herzens.	Autor.
		Thierart.	als Metalloxyd	als Metall gerechnet.				
Arsen	leicht resorbirbar.	Kaninchen	pro Thier 0,03—0,05	0,023—0,035		Verfettung und Nephritis.	Lähmung der Herzganglien.	Husemann.
Antimon	„	Frosch Kaninchen Hund	pro Thier 0,002 „ „ 0,005 „ „ 0,03—0,05	0,0017 0,004 0,025—0,04	Gastroënteritis, Ecchymosen im Magen u. Darm. Blutiger Darminhalt.	Nephritis nach Kobert.	Abnahme der Herzthätigkeit.	Soloweitschyk.
Platin	„	Frosch Kaninchen Hund	pro Thier „ „ „ „	0,005 0,025—0,04 0,095		Nephritis nach Kobert.	Herzthätigkeit unbeeinflusst.	Kebler.
Quecksilber	„	Frosch Katze	pro Thier 0,002 „ „ 0,10—0,20	0,0018 0,09—0,18	Hyperämie, Erosionen, stärkste Veränderung im unteren Theile des Dünndarms und Dickdarms.	Nephritis, häufig mit Kalkeinlagerung verbunden.	Herzlähmung.	v. Mering.
Blei	„	Frosch Kaninchen Hund	pro Kilo 0,025 „ „ 0,0125 „ „ 0,008—0,01	0,024 0,012 0,009	Erregung der Darmganglien, Koliken, Durchfall.	Nephritis, der Nephritis urica ähnlich.	Frühe Herzlähmung.	Harnack.
Silber	„	Kaninchen	pro Thier	0,3—3,0	Schwellung und Injection. Im Magen zuweilen Ecchymosen.	Parenchymat. Nephritis, zu der die interstitielle hinzukommt.	Zunehm. Beschleunigg. der Herzaction bis zum Tode.	Rozsahegzi.

Metall.	Resorbirbarkeit von Magen u. Darm.	Tödtliche Dosis bei subcutaner Application			Veränderungen am Magen und Darm.	Veränderungen an den Nieren.	Verhalten des Herzens.	Autor.
		Thierart.	als Metalloxyd	als Metall gerechnet.				
Aluminium	leicht resorbirbar.	Frosch Kaninchen Katze Hund	pro Thier 0,02—0,03 „ Kilo 0,30 „ „ 0,25—0,28 „ „ 0,25	0,012—0,016 0,16 0,15 0,13	Gastroënteritis.	Nephritis an den Tubul. contort. u. an den absteigenden Theilen der Henle'schen Schleifen.	Herz ultim. moriens.	Siem.
Chrom	„	Frosch Kaninchen Hund	pro Thier „ Kilo „ „	0,015—0,025 0,50 —3,0 0,22 —1,0	Hyper., Ecchym., Schwell. u. Ulceration d. Follikel; besonders im unteren Theile des Dünndarms.	Parenchymatöse Nephritis mit consecutiver interstitieller.	Herz ultim. moriens.	Pander.
Thallium	„	Frosch Kaninchen Hund	pro Thier 0,03—0,06 „ „ 0,04—0,06 „ „ 0,15		Gastroënteritis.	Höchst wahrscheinlich Nephritis.	Das Herz wird gelähmt.	Marmé.
Cadmium	„	Kaninchen Hund	pro Thier 0,03—0,06 „ „ 0,06—0,09		Gastroënteritis.	Nephritis parenchymatosa.	Das Herz wird gelähmt.	Marmé.
Beryllium	schwer resorbirbar.	Frosch Katze Kaninchen	pro Thier 0,020—0,028 „ Kilo 0,004—0,005 „ „ 0,008—0,010	0,008—0,009 0,002 0,003	Gastroënteritis. Hämorrhagien im unteren Theile des Dünndarms.	Parenchymatöse Nephritis.	Herz ultim. moriens.	Siem.

Wismuth	„	Frosch Hund Katze Kaninchen	pro Thier 0,006—0,010 „ Kilo 0,014—0,020 „ „ 0,025—0,035	0,005—0,009 0,012—0,018 0,022—0,030	Entzündung. Im Magen zuweilen Ecchymosen.	Parenchymat. Nephritis. Necrose d. Tubul. cont. Exsudat in den Capseln d. Glomeruli.	Lähmung der motorischen Ganglien.	Steinfeldt.
Zinn	„	Frosch Kaninchen	pro Thier „ „	0,015—0,020 0,020—0,025	Hyperämie des Darms.	Nephritis.	Abschwächung u. Stillstand d. Herzaction vor dem Tode.	White.
Cer	„		nicht angegeben.		Hyperämie und Ecchymosen.	Hyperämie, nach Kobert Nephritis.	Lähmung der Herzganglien u. Herzmusculatur.	Wasiljew.
Nickel	„	Frosch Kaninchen Katze Hund	pro Kilo 0,080 „ „ 0,009 „ „ 0,010 „ „ 0,007	0,065 0,007 0,008 0,006	Hyperämie, entzündliche Schwellung. (Nickel und Kobalt)	Parenchymatöse Nephritis, nach Kobert. (Nickel und Kobalt)	Herz ultim. moriens. (Nickel und Kobalt)	Stuart.
Kobalt	„		etwas höher als für Nickel.					Stuart.
Eisen	nicht resorbirbar.	Frosch Kaninchen Hund	pro Thier „ Kilo „ „	0,005—0,01 0,025 0,020—0,05	Hyperämie. Im Magen Ecchym.	Hyperämie und bei grossen Dosen Nephritis, nach Kobert.	Herzaction unbeeinflusst.	H. Meyer.
Mangan	„	Frosch Kaninchen Katze Hund	pro Thier 0,003 „ Kilo 0,006—0,008 „ „ 0,008—0,009 „ „ 0,012—0,013	0,002 0,005—0,006 0,006—0,007 0,010—0,013	Keine Entzündg.	Parenchymat. Nephritis mit consecutiver interstitieller.	Früher Herzstillstand im Diastole.	Kobert.

II.

Ueber Cytisin.

Von

Raphael Radziwillowicz aus Warschau.

A. Einleitung.

Unter Cytisus verstehen wir jetzt eine von Linné aufgestellte artenreiche, fast durchweg giftige Pflanzengattung, welche zur Familie der Papilionaceen gehört. Im Alterthum jedoch bezeichnete man mit κύτισος, cytisus oder cytisum eine ganz ungiftige, nützliche Futterpflanze derselben Familie, welche wir seit Linné Medicago arborea nennen.

Das Wort κύτισος hängt nach Victor Hehn [1]) vielleicht mit κότινος, cotinus, wilder Oelbaum, zusammen; jedoch könne es auch aus einer der Sprachen oder Mundarten Kleinasiens stammen. Die meisten übrigen Autoren leiten das Wort κύτισος jedoch von Kythnos, einer der cycladischen Inseln ab, von wo aus diese Pflanze über Griechenland nach Italien eingeführt wurde. Nicht bloss dem eigentlichen Vieh, sondern auch den Hühnern und Bienen galt ihr Laub für zuträglich, ja man schrieb demselben eine so specifische Wirkung auf Vermehrung der Milchsecretion zu, dass man selbst stillenden Frauen ein Decoct aus Cytisusblättern mit Wein reichte. Auch das Kind sollte dadurch gestärkt und sein Wachsthum befördert werden. So kommt es, dass wir diese jetzt für ganz unwirksam geltende Pflanze doch unter den Arzneimitteln, z. B. der Hippokratiker finden (De diaeta II, 360 und De natura mul. 583). Aus gleichem Grunde empfahl sie übrigens auch Aristoteles. Als entzündungswidrig empfahl sie später Paulus von Aegina [2]). Die nicht uninteressanten Details der An-

---

[1]) Culturpflanzen und Hausthiere etc., III. Aufl., Berlin 1877, p. 358.

[2]) The seven books of Paulus Aegineta translated by Francis Adams; Sydenham Edition; London 1847, Vol. III, p. 206.

gaben der Alten über Cytisus sammelte Curt Sprengel[1]), so dass ich mich hier darauf beschränken will, anzuführen, dass von römischen Schriftstellern Marcus Porcius Cato sie noch nicht kennt, wohl aber Marcus Terentius Varro[2]).

Unseren jetzigen Cytisus kannten die Alten wahrscheinlich ebenfalls schon, wenigstens in einigen Species, hatten dafür aber andere Bezeichnungen.

So erwähnt Theophrast[3]) unter dem Namen κολουτέα eine Pflanze, welche man häufig für Colutea arborescens erklärt hat, die aber nach Paulet und Strumpf[4]), sowie nach Lenz[5]) unser Cytisus Laburnum ist. Freilich passt der von Theophrast gemachte Zusatz „ein Baum, welcher die Schafe erstaunlich fett macht" zu dieser Deutung nicht gut, obgleich die Blätter relativ ungiftig sind. Plinius (XVI, 31) nennt den Baum bereits Laburnum und weiss, dass „die Bienen seine Blüthen nicht berühren".

Celsus[6]) führt unter den Bestandtheilen eines Linderungsmittels bei Nervenleiden eine Pflanze Aspalathus an, welche von allen Commentatoren für Cytisus laniger Cand. s. Spartium villosum Vahl. erklärt wird. Eine Pflanze desselben Namens kommt zwar schon bei Hippokrates vor, aber Littré[7]) und Fraas[8]) erklären dieselbe für Genista acanthoclada, eine Ansicht, der sich auch Daremberg[9]) anschliesst. Bussemaker[10]) hält dieselbe Pflanze für Spartium villosum Vahl. oder horridum Vahl. Plato[11]) lässt mit Aspalathos im Hades die Tyrannen gegeisselt werden.

Auch Theokrit[12]) führt IV, 57 einen dornigen Strauch ἀσπάλαθος an. Die Scholien bemerken dazu ausdrücklich, dass die darunter zu verstehende Pflanze giftig sei, so dass Hirsche, welche man damit verwunde, sterben müssten. Dies könnte allerdings auf unseren Cytisus passen.

Dioscorides[13]) widmet zwei heilkräftigen Pflanzen, welche er ebenfalls ἀσπάλαθος nennt, ein ganzes Capitel. Er sagt darin unter

---

[1]) De Cytisis Veterum in Antiqu. botanic. specimen, p. 35.

[2]) Vergl. darüber Ernst Meyer, Gesch. d. Botanik, Bd. 2, p. 366.

[3]) Theophrasti Eresii quae supersunt opera et excerpta quatuor tomis comprehensa explicare conatus est Gottlob Schneider, Lipsiae 1818, lib. III, cap. 17.

[4]) F. L. Strumpf, Syst. Handb. d. Arzneimittellehre, Berlin 1855, Bd. 2, p. 190.

[5]) H. O. Lenz, Botanik der alten Griechen und Römer, Gotha 1859, p. 716.

[6]) Aulus Cornelius Celsus, Acht Bücher von der Arzneikunde, übersetzt von B. Ritter, Stuttgart 1840, p. 305.

[7]) E. Littré, Oeuvres complètes d'Hippocrates, Paris 1839, T. VIII, p. 447.

[8]) C. Fraas, Synopsis plantarum florumque classicarum, München 1845, p. 49.

[9]) Oribas. T. II, p. 499, 11 und p. 513, 18. Daremberg schreibt genêt anthoclade, meint aber offenbar acanthoclade. cf. Henric. Stephani, Thesaurus gr. ling., Vol. I, 1831, p. 2205.

[10]) Schol. Oppian. p. 663.

[11]) Rep. X, p. 616.

[12]) Theokrit's Idyllen mit deutschen Erklärungen von Herm. Fritsche, II. Aufl., Leipzig, Teubner 1869, p. 89.

[13]) Medicorum Graecorum opera quae exstant Editio Kuehniana Vol. XXV continens Pedanii Dioscoridis Anazarbei de materia medica libri V Commentario illustr. Curtius Sprengel, lib. I, cap. XIX, p. 36.

anderem, dass die eine derselben eine erwärmende Wirkung habe und zur Behandlung fressender Geschwüre an den Geschlechtstheilen geeignet sei. Das Decoct wirke urintreibend. Für die Deutung derselben als Cytisus spinosus Lam. und C. laniger Cand. tritt Sprengel[1]) entschieden ein; L. Hahn[2]) dagegen bezweifelt es, ohne Gründe für seine Zweifel beizubringen. Ich schliesse mich daher der Deutung von Sprengel an.

Plinius[3]), der in Buch XII, Cap. 52 theilweise das von Dioscorides Gesagte wiederholt, verwechselt in Buch XXIV, Cap. 68 unsere Pflanze irrthümlicher Weise mit der Walkerdistel Dipsacus fullonum L. Wittstein[4]) in seiner Uebersetzung des Plinius hält den echten Aspalathus für Genista acanthoclada Dec.

Galen[5]) hebt besonders die „austrocknende“ Eigenschaft des Aspalathus hervor, worunter er wahrscheinlich das Vermögen, die Secretion und Excretion anzuregen, und die dadurch bedingte Wasserverarmung des Körpers versteht. Er sagt: „auf beiden Wegen trocknet er aus und kühlt; deswegen ist er bei faulen Geschwüren und Schwellung anzuwenden.“

Alexander von Tralles[6]) will in einer complicirten Arznei, welche neben Honig, Rosinen, Safran etc. auch 3 Drachmen ἀσπάλαθος enthält, ein vorzügliches Mittel gegen die kalte Dyskrasie der Leber gefunden haben.

Die obigen Angaben sind zwar nicht die einzigen der antiken Schriftsteller über Cytisus, aber doch die wichtigsten. Sie zeigen, dass die Alten ohne Frage von der Anwesenheit eines activen Principes in den genannten Cytisusspecies vielleicht eine, wenn auch sehr unklare Vorstellung hatten.

Erst seit dem Ende des 16. Jahrhunderts, seitdem man verschiedene Cytisusarten, hauptsächlich den Cytisus Laburnum L., d. h. unsern Goldregen[7]), als Schmuck- und Zierpflanze in den Gärten Süd- und Mitteleuropas zu cultiviren begann, wurden auch die giftigen Eigenschaften desselben von Neuem, bei Gelegenheit zufälliger Vergiftungen festgestellt und auch die therapeutische Verwerthung geprüft[8]). Der erste Vergiftungsfall ist dem Dictionnaire encyclopédique zufolge aus England datirt; später sind auch in Frankreich, besonders zahlreich aber in Deutschland mehrere solche Fälle vorgekommen. So

---

[1]) Ibid. p. 359.

[2]) Dictionnaire encyclopédique des sciences médicales, herausg. von A. Dechambre, Paris 1880, p. 272.

[3]) Plinii Secundi Naturalis Historiae libri XXXVII, Editio Tauchnitz.

[4]) G. C. Wittstein, Die Naturgeschichte des C. Plinius Secundus, Leipzig 1881, Bd. 2, p. 36.

[5]) Claudii Galeni Opera omnia, Editio Kuehniana, T. XI, p. 840.

[6]) Alexander von Tralles, Original, Text und Uebersetzung nebst einer einleitenden Abhandlung. Ein Beitrag zur Geschichte der Medicin von T. Puschmann, Bd. 2, p. 411, Wien 1879.

[7]) Die Franzosen nennen diesen Baum aubours oder faux ebénier, die Engländer base tree. Das lateinische Wort laburnum soll aus alburnum = Splint entstanden sein.

[8]) Die Schrift von Borgen de Laburno, Nova acad. cur. nat. II, 54, war mir leider nicht zugängig. Ebensowenig die Mittheilung von Tollard und Vilmorin, Bull. de pharm. I, 48.

bekam der Goldregen als Heilmittel allmählig eine ausgedehnte und vielseitige Anwendung; er wurde gegen Cephalalgien, Hämorrhagien, Blennorrhagien, Anginen u. s. w. angewandt. Diese Anwendung war natürlicher Weise eine rein empirische, da keine wissenschaftlichen Untersuchungen über die physiologische Wirkung auf den thierischen Organismus vorlagen; aber sie war doch nicht ganz unrichtig, denn wir werden unten sehen, dass gewisse Formen von Cephalalgie noch jetzt damit behandelt werden können.

Meines Wissens ist Th. Scott Gray [1]) der Erste gewesen, der im Jahre 1862 Cytisus Laburnum einer eingehenden pharmakologischen Untersuchung unterzog. Er vergiftete Katzen, Kaninchen, Hunde, Frösche mit einem Decoct der Pflanze und ging damit so weit, dass er selbst Menschen das Mittel experimenti causa eingab. Die Resultate, zu denen er gelangte, resumirt er folgendermassen: Auf welchem Wege auch immer Cytisus in den Organismus eingeführt wird, das Wirksame daraus gelangt ins Blut und wirkt einerseits direct auf die Nervencentra, hauptsächlich auf das Respirationscentrum, andererseits stört es die Umbildung des venösen Blutes in das arterielle und beeinträchtigt auf diese Weise die schon durch das Gift direct stark mitgenommenen Centra und führt schliesslich zum Tode durch Lähmung der Respirationsmusculatur. Das Herz schlägt noch nach dem Tode; bei der Section findet man das rechte Herz dilatirt, voll von schwarzem Blute, den linken Ventrikel contrahirt. In den Organen keine Spur von Entzündung. Bei Menschen soll nach geringer Excitation des Nervensystems, des Pulses und der Respiration Schläfrigkeit und Torpor eintreten.

Drei Jahre nach der Publication der Scott'schen Arbeit gelang es Husemann und Marmé [2]), den alleinig wirksamen Stoff aus Cytisus Laburnum in Gestalt eines Alkaloides, Cytisin genannt, zu isoliren; die Versuche, welche sie mit diesem Alkaloid angestellt haben, führten zu folgenden Resultaten. Ueber die primäre Todesursache der mit Cytisin vergifteten Thiere stimmen sie mit Scott überein; sie besteht in einer Lähmung des Respirationscentrums mit terminalen Krämpfen oder ohne dieselben. Bezüglich der Einwirkung auf das Herz stellen sie sich dagegen schroff Scott gegenüber. Sie behaupten, dass die Herzganglien, ebenso die im Sympathicus und Halsmark verlaufenden Beschleunigungsfasern gelähmt werden. Ausserdem bedingt nach ihnen Cytisin eine Erregung des vasomotorischen Nervensystems und dadurch eine allgemeine Blutdruckssteigerung, ferner eine anfänglich vorübergehende Erregung mit consecutiver Lähmung des Rückenmarks und der peripheren Nerven, endlich (wenigstens bei Ziegen constant) Diurese, Erbrechen, Salivation und gesteigerte Peristaltik.

---

[1]) Th. Scott Gray, An inquiry into the chemistry and properties of the Cytisus Laburnum. Edinb. Med. Journal 1862, T. VII, p. 908 und 1025; mir nicht im Original, sondern nur in einem Referate zugängig.

[2]) A. Husemann und W. Marmé, Zeitschrift für Chemie 1865, p. 161. — A. Husemann, Jahrb. d. Pharmacie 31, 1, ref. in Zeitschr. f. Chemie 1869. — W. Marmé, Göttinger gelehrte Nachrichten 1871, Nr. 24, 14 und 15, ref. in dem Buche „Die Pflanzenstoffe“ von Th. und A. Husemann und A. Hilger, II. Aufl., Bd. 2, p. 1027, Berlin 1884. Trotz allen meinen Bemühungen konnte ich die beiden Originalarbeiten nicht bekommen, da sie in Dorpat nicht vorhanden sind.

So stand die Frage über die Wirkungsweise des Cytisins auf den thierischen Organismus, als ich auf Professor Kobert's Veranlassung, der durch E. Merck das Präparat zum Zwecke therapeutischer Verwerthung hatte in den Handel bringen lassen, im pharmakologischen Institute zu Dorpat meine Arbeit begann. Der Mühe des Selbstdarstellens war ich überhoben, da das von Merck gelieferte Präparat, ein prachtvoll krystallisirtes salpetersaures Salz, wohl sicher von Niemand hätte besser dargestellt werden können. Meine Aufgabe bestand vielmehr nur darin, die Lücken in den Arbeiten meiner Vorgänger auszufüllen und die von ihnen gewonnenen Resultate, soweit sie zweifelhaft waren, einer Controlle zu unterwerfen.

Als ich schon mit meinen Experimenten beschäftigt, ja sogar fertig war, erschienen zwei neue Arbeiten über dieselbe Frage, eine von Marmé[1]), die andere von Prevost und Binet[2]).

Da aber die beiden Arbeiten, trotzdem dass sie manches Neue zu Tage förderten, vieles aber von mir Beobachtete unberücksichtigt lassen und mit manchen meiner Resultate in Widerspruch stehen, erachtete ich es für nützlich, meine Experimente weiter fortzusetzen. Die Resultate übergebe ich jetzt[3]) der Oeffentlichkeit mit der Hoffnung, dass dieselben vielleicht Einiges zur Kenntniss eines pharmakologisch so interessanten Körpers wie des Cytisins beitragen werden.

B. Chemischer Theil.

I. Historisches.

Die ersten Versuche aus dem Goldregen, Cytisus Laburnum, den wirksamen Stoff zu isoliren, sind von Chevallier und Lassaigne[4]) gemacht worden; das aber, was sie dargestellt und was sie Cytisin[5]) genannt haben, war kein reiner chemischer Körper. Nach Husemann und Marmé[6]) ist das Chevallier-Lassaigne'sche Cytisin nichts

---

[1]) W. Marmé, Neue Untersuchungen über die Wirkung des Cytisinnitrates. Separatabdruck aus den Nachrichten der königl. Gesellschaft der Wissenschaften zu Göttingen, Nr. 71887.

[2]) Recherches expérimentales relatives à l'action physiologique du Cytisus Laburnum par J. L. Prevost et P. Binet. Separatabdruck aus Revue médicale de la Suisse romande 1887.

[3]) Ueber Nachweis und Wirkungen des Cytisins. Inaug.-Dissert., Dorpat 1887, 78 pp.

[4]) Chevallier und Lassaigne, Journ. de Pharmacie et de Chimie, T. IV, p. 340, T. VII, p. 235, referirt bei Husemann und Marmé.

[5]) Der Name Cytisin scheint sogar noch älteren Datums zu sein. Strumpf (l. c.) erwähnt Bd. 2, p. 157 (1855) als actives Princip der Samen von Cyt. Laburnum das Cytisin als synonym mit Cytisusbitter und setzt hinzu, dass es sich auch noch in Cyt. alpinus L., in Anagyris foetida L., Coronilla foetida L. und in Cassia Senna finde. Dasselbe soll Erbrechen, Durchfall und heftige Zufälle erregen. Auf p. 191 heisst es dann weiter: „Peschier und Jacquemin fanden in Securigera Coronilla und Coronilla varia Cytisin (Journ. de Chimie méd. 1830, Févr., p. 65), was auf ihre arzneiliche Verwandtschaft mit Cytisus Laburnum deutet. In der That sind alle drei Pflanzen in gleicher Weise giftig.“

[6]) Siehe das Citat auf der vorigen Seite.

anderes, als ein Extract im pharmaceutischen Sinne des Wortes. Th. Scott, dessen Arbeit ich ebenfalls schon (p. 59) erwähnt habe, trennte drei nach ihm im Cytisus Laburnum enthaltene giftige Substanzen von einander: zwei Bitterstoffe, Cystinea[1]) und Laburnin, und eine organische Säure, die Laburninsäure. Sie sind alle im Wasser leicht, in Alcohol dagegen sehr schwer löslich. Die Laburninsäure erhält man durch Fällung eines wässerigen Aufgusses der Samen mit Bleiacetat und Zersetzung des so gebildeten laburninsauren Bleies mit Schwefelwasserstoff. Cystinea und Laburnin werden von einander vermittelst Methylalcohol getrennt, welcher nur die Cystinea löst. — Diese drei Stoffe wurden später von Niemand anerkannt. Drei Jahre später (1865) fanden vielmehr Husemann und Marmé im Cytisus Laburnum zwei ganz neue giftige Substanzen, Cytisin und Laburnin. Genaue Untersuchungen haben jedoch dann ergeben, dass Laburnin kein besonderer Stoff ist, sondern nur unreines Cytisin. Weiter fanden die genannten Autoren, dass Cytisin ein Alkaloid von stark basischen Eigenschaften ist. Sie untersuchten diese genau chemisch und stellten auch die Formel des neuen Körpers fest. Deswegen gelten sie, und zwar mit Recht, in der deutschen Wissenschaft als die Entdecker des Cytisins. Die Franzosen dagegen behaupten, dass Chevallier und Lassaigne die Entdecker des Cytisins seien, worin ihnen aber kaum eine andere Nation beistimmen dürfte.

II. Vorkommen.

Nach Husemann und Marmé ist das Cytisin ein Alkaloid, dem die Formel $C_{20}H_{27}N_3O$ zukommt, und das zuerst nur in den reifen Früchten des Goldregens, Cytisus Laburnum, dann auch in der Wurzelrinde entdeckt wurde. In kleinerer Menge traf es Husemann auch in unreifen Schoten und Blüthen und spurenweise in den Blättern an. — Früchte und Wurzelrinde zeigen den grössten Cytisingehalt.

Es kommt aber nicht nur im Goldregen, C. Laburnum, vor; Husemann und Marmé fanden es nämlich auch im Cytisus alpinus, C. supinus, C. elongatus, C. Weldeni, C. sessilifolius und C. hirsutus, nicht dagegen in Cytisus (Lembotropis) nigricans.

Cornevin's[2]) Untersuchungen über Cytisingehalt verschiedener Cytisusarten weichen von denjenigen Husemann's und Marmé's ziemlich ab. Nach ihm sollen C. Laburnum, C. alpinus, C. purpureus, C. Weldeni, C. biflorus, C. Alschingeri und C. elongatus die giftigsten Species sein, C. nigricans, C. proliferus und C. supinus erklärt er für weniger gefährlich, C. sessilifolius, C. argenteus und C. capitatus sogar für vollständig giftfrei.

---

[1]) Inwiefern die Scott'sche Cystinea dem Cytisin entspricht, konnte ich nicht ermitteln. Da ich weder die Scott'sche noch die Husemann-Marmé'sche Arbeit im Original hatte, so musste ich mich mit den genannten Referaten begnügen, wo nichts Genaueres über Laburnin und Cystinea steht; nur über Laburninsäure heisst es, dass sie nach Marmé und Flügge (Götting. gel. Nachr. 1875, 23, 614) ein Gemenge organischer und anorganischer Säuren sei.

[2]) C. H. Cornevin, Des plantes vénéneuses, p. 284. Paris bei Firmin Didot. 1887.

Mir ist es gelungen, nach einer weiter unten zu besprechenden Methode Cytisin noch in folgenden Cytisusarten zu finden: C. Adami, B. ratisbonensis β minor, C. ratisbonensis Schäf. und C. polytrichus, dagegen nicht in C. uralensis.

Was die schon früher von meinen Vorgängern untersuchten Arten anlangt, so fand ich Cytisin in C. Laburnum und C. supinus (übereinstimmend mit Marmé). Andere Cytisusarten konnte ich nicht untersuchen, da sie im hiesigen Botanischen Garten nicht vorhanden sind.

III. Darstellung und Eigenschaften.

Husemann und Marmé benutzten für das Cytisin folgende Darstellungsart. Die gröblich zerkleinerten Samen werden mit kaltem, schwach mit Schwefelsäure angesäuertem Wasser wiederholt extrahirt, die vereinigten Auszüge mit Kalk beinahe neutralisirt, nach dem Absetzen des Niederschlages colirt und die Colatur durch Ausfällen mit Bleiessig gereinigt. Das fast farblose Filtrat wird mit Schwefelsäure vom Blei befreit, mit Soda neutralisirt, stark eingedampft und unter allmähligem Zusatz von so viel Soda, dass die Reaction immer schwach alkalisch bleibt, mit Gerbsäure ausgefällt. Die Gerbsäureniederschläge werden, da sie beim Aufbewahren harzig zusammenballen, sogleich mit überschüssiger, feingeschlemmter Bleiglätte vermischt und damit so lange unter beständiger Ersetzung des verdampften Wassers im Wasserbade erhitzt, bis die Masse an kochenden Weingeist keine Gerbsäure mehr abgiebt. Hierauf wird vollständig eingetrocknet und der gepulverte Rückstand mit kochendem Weingeist erschöpft. Der weingeistige Auszug wird bis zur Syrupconsistenz concentrirt, mit Salpetersäure bis zur stark sauren Reaction und darauf mit dem 6—8fachen Volumen absoluten Alcohols versetzt. Nach einigen Stunden wird die Flüssigkeit von der ausgeschiedenen harzartigen Substanz klar abgegossen und mehrere Tage der Ruhe überlassen. Es krystallisirt salpetersaures Cytisin heraus.

Das freie Cytisin wird von der Salpetersäure mit Kalihydrat abgetrennt und erscheint dann als eine weisse, strahlig krystallinische, an der Luft trocken bleibende Masse von bitterlichem Geschmack und ohne Geruch. Bei vorsichtigem Erhitzen lässt es sich namentlich im Wasserstoffstrome vollständig in Gestalt etwas dünner, biegsamer und sehr langer Nadeln und Blättchen sublimiren. Bei 154 ^{0} C. kurz vor dem Verdampfen schmilzt es zu einer schwach gelblichen öligen Flüssigkeit, die beim Abkühlen krystallinisch wird. Es reagirt stark alkalisch. Von Wasser wird es in jedem Verhältniss, beinahe eben so leicht auch von Weingeist gelöst; dagegen löst es sich in wasserfreiem Aether, Chloroform, Benzol und Schwefelkohlenstoff so gut wie gar nicht.

Die Zusammensetzung des Cytisins wurde von Husemann durch die Analyse der freien Base sowohl als verschiedener ihrer Salze und Doppelsalze ermittelt und der Formel $C_{20}H_{27}N_3O$ entsprechend gefunden.

Sonstige Eigenschaften. Das Cytisin ist eine der stärksten Pflanzenbasen. Es fällt die Erden und die Oxyde der schweren Me-

talle aus ihren Salzlösungen und macht schon in der Kälte das Ammoniak aus seinen Verbindungen frei.

Die löslichen Cytisinsalze schmecken bitterer als die freie Base. Die einfachen Salze sind meistentheils zerfliesslich oder doch nur schwierig krystallinisch zu erhalten. Nur das salpetersaure Salz $C_{20}H_{27}N_3O\ 2HNO_3 + 2H_2O$ besitzt ein ausgezeichnetes Krystallisationsvermögen; es krystallisirt in grossen, dicken, wasserklaren monoklinischen Prismen, die bei 100—110° unter Verlust des Krystallwassers undurchsichtig und porzellanartig werden. Es reagirt sauer. Von kochendem Wasser erfordert es weniger als sein gleiches Gewicht zur Lösung, löst sich aber auch in kaltem Wasser und wässerigem Weingeist gut, schwierig dagegen in absolutem Alcohol und gar nicht im Aether. So weit die Angaben von Husemann und Marmé, die ich durch folgende Angabe ergänze. Im Amylalcohol löst sich salpetersaures Cytisin schwer, leicht dagegen, wenn man die saure Reaction dieses und anderer Salze mit Ammoniak beseitigt und etwas erwärmt.

Reactionen. Das Cytisinnitrat wird von concentrirter Schwefelsäure farblos gelöst; die Lösung wird von Kaliumbichromat erst gelb, dann braun, endlich grün gefärbt. Wenn man die Krystalle des Nitrats in concentrirter Schwefelsäure erwärmt, wird die Lösung orange.

Concentrirte Salpetersäure löst die freie Base und das Nitrat farblos; beim Erwärmen tritt orangegelbe Färbung ein, die bei Zusatz von Kali chloricum hellgelb wird.

Erdmann's Reagens [1]) löst Cytisinnitrat dunkel orangegelb; die Färbung wird immer heller, bis sie am dritten Tage ganz strohgelb wird.

Buckingham's Reagens [2]) löst das Nitrat mit intensiv orangegelber Farbe.

Bloxam's Reagens [3]) entsteht, wenn man Kaliumchloratlösung mit so viel starker Salzsäure mischt, dass eine gelbe Farbe entsteht, und dann mit Wasser verdünnt, bis die Färbung sehr hellgelb ist; von diesem Reagens giebt man allmählig zu der Lösung des Alkaloides in Salzsäure, wobei man nach jedem Zusatz kocht. Dieses Reagens ist auf Cytisinnitrat ohne Veränderung. Setzte ich nach dem Abkühlen aber schwaches Ammoniak hinzu, so färbte sich die Lösung intensiv grün; beim Kochen und beim Stehen wurde sie bald braun.

Sonnenschein's Reagens (Phosphormolydänsäure in saurer Lösung) giebt mit Cytisin eine flockige Fällung, die noch bei der Concentration 1 : 4000 deutlich sichtbar ist.

Bouchardat's Reagenz (Jod-Jodkaliumlösung) giebt starke Trübung bis zur Verdünnung 1 : 25000.

Mayer'sche Lösung (Kaliumquecksilberjodid) giebt eine gelbliche Fällung und noch bei 1 : 10 000 wenigstens eine grüne Trübung.

---

[1]) Dasselbe wird hergestellt durch Mischen von 6 Tropfen Salpetersäure (1,25 Gew.) mit 100 ccm Wasser und Zusatz von 10 Tropfen dieser Lösung zu 20 ccm reiner concentrirter Schwefelsäure.

[2]) Dasselbe ist eine unter Erwärmen bewirkte Lösung von 1 g Ammoniummolybdat in 16 g reiner concentrirter Schwefelsäure.

[3]) Ch. L. Bloxam, Chem. News 1887, p. 55 u. 155.

Marmé's Reagens (Kaliumcadmiumjodid) giebt bei einer Concentration des Alkaloides von 1 : 50 reichliche Trübung, weisslichgelbe Flocken, die sich wiederum rasch in der Flüssigkeit auflösen; bei neuem Cytisinnitratzusatze entsteht wieder eine Trübung, die sich allmählig auflöst. Aus der vollkommen klaren Lösung scheiden sich beim Stehen durchsichtige krystallinische Nadeln ab.

Scheibler's Reagens (Phosphorwolframsäure) giebt in saurer Lösung noch eine deutliche Fällung bei einer Concentration von 1 : 30 000.

Goldchlorid giebt einen schmutzigbraunen Niederschlag bei 1 : 4000, der beim Verdunsten krystallisirt (Nadeln). Die Krystalle sind in Alcohol unlöslich.

Platinchlorid giebt direct keine Fällung, selbst nicht mit den stärksten Lösungen. Nach dem Verdunsten bilden sich jedoch Schneeflocken ähnliche Krystalle, die in Alcohol unlöslich sind.

Gerbsäure giebt bei der Concentration 1 : 1000 in neutraler Lösung einen voluminösen Niederschlag, der im überschüssigen Ammoniak sehr leicht löslich ist; in Salzsäure löst sich der Niederschlag auch, jedoch schwerer als in Ammoniak. Endlich löst auch ein Ueberschuss von Gerbsäure den Niederschlag wieder auf.

Quecksilberchlorid, Pikrinsäure und Chlorwasser bewirken keine Fällung, ebenso wenig Ammoniak und ätzende und kohlensaure Alkalien.

IV. Nachweis des Cytisins in Gemengen.

Zum Nachweis des Alkaloides im Harn und Körperflüssigkeiten benutzte ich die Dragendorff'sche Methode. Die Thatsache, dass Cytisinnitrat im Amylalcohol in Gegenwart von Ammoniak löslich ist, diente mir dabei als Ausgangspunkt. Mei Verfahren war folgendes:

Die zu untersuchende Flüssigkeit wurde durch Ammoniakzusatz stark alkalisch gemacht und mit dem gleichen Volumen Amylalcohol circa 15 Minuten lang ausgeschüttelt; nach längerem Stehen trennte sich die Amylalcoholschicht von der unteren Flüssigkeitsschicht; die Amylalcoholschicht wurde vorsichtig mit einer Pipette gesammelt, verdunstet, der Rückstand in Wasser gelöst und auf Cytisin geprüft.

Das Minimum, welches ich auszuschütteln vermochte, war 0,0001 g aus 2 ccm Lösung.

Auf diese Weise ist es mir gelungen, Cytisin im Harne und im Speichel nachzuweisen, während ich eine Ausscheidung vom Blute aus in den Magen selbst bei ungeheuren Dosen nicht zu constatiren vermochte. Ebenso wenig war ich auch im Stande, die Gegenwart des Cytisins in den Organen (Leber, Niere, Magenwand) nachzuweisen. — Die Ursache dazu liegt wahrscheinlich darin, dass das Cytisin sehr rasch den Organismus passirt (cf. pharmakologischer Theil) und also gar nicht in den Organen abgelagert wird.

Um mein Verfahren besser illustriren zu können, erlaube ich mir hier einige Protokolle anzuführen.

1 mg Cyt. nitr. in 2 ccm Wasser gelöst, wird mit Ammoniak versetzt und mit 2 ccm Amylalcohol etwas erwärmt und ausgeschüttelt.

Die nach längerem Stehen scharf sich von einander trennenden

Schichten werden mittelst eines Scheidetrichters oder durch Abheben mit der Pipette vorsichtig von einander getrennt. — Die Amylalcoholschicht wird im Uhrschälchen verdunstet; der Rückstand in etwas Wasser gelöst, giebt mit Mayer'scher Lösung deutliche Fällung; ebenso mit Bouchardat'scher Lösung und mit Phosphorwolframsäure, nach dem Zusatze von etwas Salzsäure.

Dasselbe Verfahren mit 0,1 mg Cyt. nitr. gab bei 1 ccm Wasser und 2 ccm Amylalcohol deutliche Reactionen mit den oben genannten Reagentien.

Beim Ausschütteln von 0,05 mg Cyt. nitr. aus 2 ccm Wasser konnte ich keine Reaction bekommen.

Auch aus Harn wurde nach dieser Methode das Alkaloid wieder gewonnen. So wurde der Harn einer vergifteten Katze (cf. Protokoll Nr. IV) mit Ammoniak versetzt, mit Amylalcohol warm ausgeschüttelt und so deutliche Reaction mit Phosphorwolframsäure und Kaliumquecksilberjodid erhalten, obwohl die Harnmenge nur gering (10 ccm) war.

Bei den Untersuchungen, die ich zur Prüfung des Vorhandenseins des Cytisins in den Organen angestellt habe, wandte ich dasselbe Verfahren an, nur dass ich zu diesem Zwecke den spirituösen Auszug, worin das Cytisin leicht löslich ist, benutzt habe, um letzteres auf diese Weise von verschiedenen durch Alcohol gefällten Substanzen zu befreien. Der Verdunstungsrückstand des filtrirten Alcoholauszugs wurde mit Wasser aufgenommen, wieder filtrirt, eventuell mit phosphorsaurem Natron oder Bleiacetat geklärt und dann wie oben mit Ammoniak versetzt und ausgeschüttelt. Das Resultat dieser Versuche war, dass ich zu den Organen zugesetztes Cytisin stets wiederfand, auch wenn die Menge äusserst gering war; in den Organen von mit Cytisin vergifteten Thieren konnte ich dagegen das Alkaloid nie auffinden, selbst nicht in der Niere von Thieren, welche enorme Dosen bekommen hatten. Ich kann mir dies nur so erklären, dass das Cytisin sehr rasch den Organismus wieder verlässt.

Mit Benutzung eben dieser Methode ist es mir gelungen, die Gegenwart von Cytisin in verschiedenen Cytisusarten nachzuweisen, wie ich vorhin bereits erwähnt habe.

Die zu untersuchenden Pflanzentheile wurden zerkleinert, mit Wasser 3 Stunden lang gekocht und das Decoct 24 Stunden sich selbst überlassen. Sodann wurde die Flüssigkeit filtrirt und auf ein kleineres Volumen eingedunstet, mit Ammoniak stark alkalisch gemacht und mit gleichem Volumen Amylalcohol ausgeschüttelt, die Amylalcoholschicht verdunstet, der Rückstand in Wasser gelöst. Ein Theil der so gewonnenen Lösung wurde chemisch (mit Phosphorwolframsäure, Jod-Jodkalium, Kaliumquecksilberjodid), der andere physiologisch (am Frosch) geprüft.

Die Resultate der Untersuchungen sind oben angegeben.

C. Pharmakologischer Theil.

I. Allgemeinerscheinungen.

Die Wirkung des Cytisins ist bei allen Wirbelthierklassen qualitativ im Wesentlichen die gleiche. Die Empfindlichkeit gegen dieses Gift ist dagegen sehr verschieden und wenig von der Höhe der Thierklasse abhängig; so ist eine Katze zum Beispiel über 40 Mal empfindlicher als eine Ziege, aber nur 3 Mal so empfindlich wie ein Huhn (immer pro Kilogramm gerechnet).

Das Gift afficirt bei sämmtlichen Wirbelthieren dieselben Organe und Organsysteme in derselben Reihenfolge. Die Applicationsstelle ist nur für die Bestimmung der toxischen Dosis von Belang; die Symptome bleiben immer dieselben, ganz gleich, auf welchem Wege man das Gift darreicht.

Bevor ich nun zur Besprechung der Art und Weise komme, wie das Cytisin die einzelnen Functionen des thierischen Organismus beeinträchtigt, möchte ich in aller Kürze die äusserlich sichtbaren Symptome einer Cytisinvergiftung schildern, wie sie mehr oder weniger bei allen Wirbelthieren auftreten. Dieselben unterscheiden sich bei Application verschiedener Giftmengen nur quantitativ von einander.

Ganz kleine Mengen, bei denen aber schon eine therapeutische Wirkung eintritt, rufen, abgesehen von der bei Menschen beobachteten Steigerung der Pulsfrequenz, keine äusserlich sichtbaren Veränderungen hervor.

Bei der Darreichung einer etwas grösseren Dosis des Alkaloids sehen wir nur leichte Excitation des Nervensystems und Beschleunigung der Athmung und des Pulses; diese Symptome gehen rasch vorüber und das Thier erholt sich binnen einer Stunde.

Ist die Giftmenge noch grösser, so sehen wir die Nausea sich zum wiederholten Erbrechen steigern und die Athmung in solche Dyspnoë ausarten, dass schliesslich Athemstillstand erfolgt. Das Herz bleibt dabei unbeeinflusst und schlägt noch lange nach dem Aufhören der Athmung fort. In Bezug auf das Nervensystem haben wir in solchen Fällen Folgendes zu notiren. Zuerst tritt eine deutliche Schwäche der Thiere zu Tage, sie können sich nicht aufrecht halten und sinken bei Gehversuchen zu Boden. Nach einiger Zeit treten Krämpfe des ganzen Körpers (inconstant) ein, denen bald eine complete Lähmung folgt. Die Thiere reagiren auf die stärksten Reize nicht. Das Verhalten der Pupille ist nicht constant. In der Mehrzahl der Fälle beobachtete ich eine Verengerung derselben, der später eine Erweiterung folgte. Nach einigen Stunden schwinden bei künstlicher Athmung die Symptome allmählig und die Thiere erholen sich vollständig. Erfolgt bei nicht eingeleiteter künstlicher Athmung der Tod, so ist der Moment seines Eintrittes schwer zu constatiren, indem allmählig Athmung und Reflexerregbarkeit auf Null herabsinken.

Von 48 Experimenten, die ich bezüglich der Feststellung der letalen Dosis und zum Zweck des Studiums der äusserlich sichtbaren Symptome gemacht habe, führe ich folgende an.

Versuch I. Hund von 8600 g. 13./XI., 10 Uhr 49 Min.: 10 mg Cyt. nitric. subcutan. 10 Uhr 55 Min.: Das Thier wird unruhig. Nausea. 11 Uhr 7 Min.: Erbrechen flüssiger, gelblicher Massen. 11 Uhr 11 Min.: Das Thier ist nach dem Erbrechen etwas ruhiger. 11 Uhr 13 Min.: Wiederholtes Erbrechen flüssiger, gelblicher Massen. 11 Uhr 20 Min.: Erbrechen gelblich weissen Schaumes. 11 Uhr 29 Min.: Erbrechen schaumiger Massen. 11 Uhr 30 Min.: Einzelne Brechbewegungen ohne Erbrechen. 11 Uhr 31 Min.: Wiederholtes Erbrechen; das Erbrochene ist schaumig. 11 Uhr 35 Min.: Erbrechen. 11 Uhr 39 Min.: Wiederholtes Erbrechen. 11 Uhr 43 Min.: Erbrechen. 11 Uhr 55 Min.: Das Thier liegt ruhig. 12 Uhr 14 Min.: Hund steht ruhig mit gesenktem Kopfe, zittert am ganzen Körper. 12 Uhr 20 Min.: Status idem. 12 Uhr 35 Min.: Hund munter und völlig gesund. 15./XI., 10 Uhr 10 Min.: 35 mg Cyt. nitric. subcutan. 10 Uhr 15 Min.: Erbrechen wiederholt. 11 Uhr: Respiration oberflächlich und convulsivisch; Krämpfe; das Herz schlägt noch rhythmisch. 11 Uhr 5 Min.: Die Reflexerregbarkeit erloschen, der Hund macht nur noch Bewegungen, die kaum sichtbar sind. Herzschlag noch vorhanden. 11 Uhr 15 Min.: Aufhören des Herzschlags in Folge von Erstickung.

Section: Keine Abnormität in den Organen. Das rechte Herz mit flüssigem Blut gefüllt.

Versuch II. Junger Hund von 715 g. 19./III., 10 Uhr 3 Min.: 0,5 mg Cyt. nitric. subcut. Ohne Wirkung. 20./III., 11 Uhr 35 Min.: 1 mg Cyt. nitric. subcutan. Ohne Wirkung. 21./III., 12 Uhr 15 Min.: 3 mg Cyt. nitric. subcutan. 12 Uhr 30 Min.: Liegt auf der Seite; die hinteren Extremitäten scheinen gelähmt zu sein. 12 Uhr 40 Min.: Zittert am ganzen Körper. 12 Uhr 42 Min.: Convulsionen. Am Nachmittag gesund. 24./III., 10 Uhr 16 Min.: 4 mg Cyt. nitric. subcutan injicirt. 10 Uhr 35 Min.: Erbrechen. 11 Uhr: Convulsionen. Am Nachmittag gesund. 26./III., 10 Uhr: 6 mg Cyt. nitric. subcutan. 10 Uhr 10 Min.: Erbrechen. 10 Uhr 15 Min.: Liegt auf der Seite. Erbrechen. 10 Uhr 20 Min.: Erbrechen. Convulsionen. Respiration sehr mangelhaft. 10 Uhr 45 Min.: Herzschlag unfühlbar und unhörbar. Tod.

Section: Das Herz macht noch ganz deutliche Bewegungen. Darm normal, blass. Niere und Leber werden ohne Erfolg auf Cytisin untersucht.

Versuch III. Junger Hund von 820 g. 29./IV., 5 Uhr 27 Min.: 7,5 mg Cyt. nitric. subcut. Gleich nach der Injection tritt Erbrechen ein. Das Thier bekommt 0,16 Chloralhydrat subcutan. 5 Uhr 32 Min.: Da das Erbrechen sich wiederholt, noch 0,08 Chloralhydrat, wonach das Thier sich vollständig beruhigt und einschläft. 6 Uhr 55 Min.: Das Thier scheint todt zu sein.

Section: Das Herz macht noch schwache und langsame aber rhythmische Schläge; Lungen normal, keine Hyperämie. Das rechte Herz mit flüssigem Blute gefüllt. Das Gehirn ödematös, die Piagefässe stark gefüllt. Ventrikel leer. Die Darmgefässe von normaler Blutfülle.

Versuch IV. Katze von 2070 g. 26./III., 11 Uhr 40 Min.: 3 mg Cyt. nitric. subcutan. 11 Uhr 50 Min.: Starkes Erbrechen. 12 Uhr 20 Min.: Deutliche Schwäche, kann nicht stehen, zuckt mit dem ganzen Körper. 12 Uhr 50 Min.: Allmählige Erholung. 1 Uhr 10 Min.: Völlig gesund. 27./III., 10 Uhr 38 Min.: 4 mg Cyt. nitric. subcutan injicirt. 10 Uhr 45 Min.: Abort eines todten Embryos. 10 Uhr 50 Min.: Erbrechen. 10 Uhr 51 Min.: Neuer Abort. 10 Uhr 55 Min.: Blutiges Erbrechen. 11 Uhr 20 Min.: Convulsive Zuckungen des ganzen Körpers; Thier liegt auf der Seite. 12 Uhr 20 Min.: Allmählige Erholung, die am Nachmittag eine vollständige wird. 30./III., 10 Uhr 50 Min.: 5 mg Cyt. nitric. subcut. 11 Uhr 5 Min.: Erbrechen. 11 Uhr 10 Min.: Liegt matt auf der Seite, macht einzelne misslingende Gehversuche. 10 Uhr 40 Min.: Liegt ganz reactionslos; Athmung langsam und oberflächlich. 12 Uhr 45 Min.: Erholt sich allmählig. 4 Uhr: Vollständig gesund und munter. 31./III. 11 Uhr 25 Min.: 6 mg Cyt. nitric. subcutan injicirt. 11 Uhr 35 Min.: Erbrechen. 11 Uhr 40 Min.: Liegt reactionslos, macht rasche und oberflächliche Athemzüge, 32 in der Minute. 12 Uhr 3 Min.: Einzelne convulsive Zuckungen. 12 Uhr 5 Min.: Das Athmen wird immer oberflächlicher und langsamer. 12 Uhr 20 Min.: Tod durch Erstickung.

Section: Herz macht noch deutliche, wenn auch kraftlose und arrhythmische Bewegungen im eröffneten Thorax. Die Gefässfülle der Darmschleimhaut normal, nur im unteren Abschnitte des Rectums kleine diffuse Hyperämie. Herz, Nieren, Leber, Milz normal. Im rechten Herzen flüssiges Blut; Gehirn mässig hyperämisch, keine Blutaustritte. Ventrikel leer.

Versuch V. Katze von 395 g. 3./IV., 10 Uhr 35 Min.: 3 mg Cyt. nitric. subcut. injicirt. 10 Uhr 37 Min.: Erbrechen. 10 Uhr 40 Min.: Wiederholtes Erbrechen. 10 Uhr 55 Min.: Liegt fast reactionslos auf der Seite, Respiration langsam und oberflächlich, schwache Zuckungen. 11 Uhr 7 Min.: Tod durch Erstickung.

Section: Leber, Nieren, Milz normal, das Herz schlägt noch undulirend im eröffneten Thorax, das rechte Herz mit Blut gefüllt; Gehirn mässig hyperämisch.

Versuch VI. Junge Ziege von 3440 g. 29./IV., 11 Uhr 40 Min.: 20 mg Cyt. nitric. subcutan. Ohne Wirkung.

Die Dosis wird jeden folgenden Tag gesteigert (auf 30, 35, 50, 75, 100 mg); bei 300 mg tritt eine leichte Schwäche ein, der Tod erfolgt nach 375 mg ohne Krämpfe, indem die Athmung still steht, durch Erstickung.

Versuch VII. Meerschweinchen von 391 g. 16./XI.: 10 mg Cyt. nitric. subcutan. Ohne Wirkung. 17./XI., 10 Uhr 25 Min.: 15 mg Cyt. nitric. subcutan. 10 Uhr 35 Min.: Das sonst sehr muntere Thier sitzt traurig im Käfig, ist durch Berührung nicht in Bewegung zu bringen. 10 Uhr 50 Min.: Liegt auf der Seite und zuckt mit dem ganzen Körper. 11 Uhr: Das Thier liegt wie todt, reagirt gar nicht auf Reize, macht aber einzelne spontane Zuckungen. 11 Uhr 5 Min.:

Völliger Athemstillstand; die Zuckungen sind sehr schwach geworden. 11 Uhr 25 Min.: Die Reflexerregbarkeit völlig erloschen. Tod durch Erstickung.

Die Section ergiebt denselben Befund wie bei anderen Warmblütern. Organe unverändert, das rechte Herz mit Blut gefüllt.

Versuch VIII. Einem Meerschweinchen von 448 g werden successive 10 bis 50 mg Cyt. nitric., jeden Tag 5 mg mehr als vorher, per os eingeträufelt; erst bei 45 mg treten Symptome von Schwäche und Zuckungen ein; das Thier erholt sich aber binnen 2 Stunden vollständig. Nach Darreichung von 50 mg tritt der Tod ein unter denselben Erscheinungen wie bei Versuch VII; auch die Section zeigt genau denselben Befund.

Versuch IX. Weisse Ratte von 115 g. 20./III., 12 Uhr 40 Min.: 3 mg Cyt. nitric. subcutan injicirt. 1 Uhr 3 Min.: Sitzt wie betäubt, mechanisch gereizt bewegt sie sich nur mühsam, die hinteren Extremitäten nachschleppend. 1 Uhr 13 Min.: Reagirt kaum auf mechanische Reize. Trotzdem bestehen Convulsionen, die den durch Strychnin verursachten ähnlich sind. 1 Uhr 14 Min.: Liegt reactionslos; einzelne convulsive Respirationen beendigen die Athmung. 1 Uhr 17 Min.: Tod durch Erstickung.

Section: Das Herz freigelegt schlägt noch; keine Peristaltik; in der Darmschleimhaut keine Spur von Entzündung.

Versuch X. Ein Huhn von 1100 g bekommt jeden Tag subcutane Injection von Cyt. nitric. Die Dosis, von 1 mg beginnend, wird jeden Tag um 1 mg gesteigert; erst bei 10 mg treten die Vergiftungssymptome auf. 27./III., 10 Uhr 45 Min.: 10 mg Cyt. nitric. subcutan. 11 Uhr: Die hinteren Extremitäten sind ausgestreckt; mit den Flügeln macht das Thier convulsive Bewegungen. 11 Uhr 30 Min.: Man kann die Beine nur mit Mühe beugen; dieselben kehren sofort wieder in die Strecklage zurück. Kopf nach hinten gebeugt. 12 Uhr 20 Min.: Erholung. 28./III., 4 Uhr 45 Min.: 12 mg Cyt. nitric. subcutan. 5 Uhr: Gelähmt für Willkürbewegungen, kann nicht stehen. 5 Uhr 5 Min.: Tetanus der hinteren Extremitäten, schnappt nach Luft, bewegt krampfhaft die Flügel. 5 Uhr 10 Min.: Tod durch Erstickung.

Section: Das Herz schlägt rhythmisch.

Versuch XI. Taube von 225 g. 19./III., 12 Uhr 10 Min.: 3 mg Cyt. nitric. subcutan. 12 Uhr 17 Min.: Hintere Extremitäten für Willkürbewegungen gelähmt; das Thier kann nur die Flügel bewegen, liegt auf der Seite. Die Beine convulsiv gestreckt, lassen sich mit Mühe beugen, kehren aber momentan in die Strecklage zurück. 12 Uhr 19 Min.: Beine ganz steif, man kann sie gar nicht beugen. 12 Uhr 27 Min.: Einzelne spontane convulsive Zuckungen mit den Flügeln, bei denen die Beine sich ganz passiv verhalten. 12 Uhr 30 Min.: Krampfhafte Zuckungen mit den Flügeln, der Kopf stark nach hinten gebeugt; Thier schnappt nach Luft. 12 Uhr 35 Min.: Tod durch Erstickung.

Section: Das Herz wird freigelegt, es macht noch deutliche Contractionen, die 15 Min. nach dem Tode noch fortdauern. Am Darm keine Spur von Peristaltik. Organe normal.

Versuch XII. Winterfrosch (Temporaria) von 36,5 g. 11./III., 10 Uhr 4 Min.: 1 mg Cyt. nitric. in den Lymphsack. 11 Uhr 10 Min.: Coordinationsstörungen treten ein; der Frosch zieht langsam und ungeschickt die Beine an. 11 Uhr 15 Min.: Es besteht auffallende Schwäche; auf den Rücken gebracht, ist das Thier nicht im Stande sich umzudrehen. Die vorderen Extremitäten wie gelähmt, verharren bei jeder Lageveränderung in derselben Stellung. 11 Uhr 18 Min.: Spontane Zuckungen mit den hinteren Extremitäten. 4 Uhr 48 Min.: Liegt bewegungslos auf dem Rücken, nur bei sehr starken mechanischen Reizen, wie Kneifen mit einer Pincette, langsame Bewegungen mit den hinteren Extremitäten. 8 Uhr: Tod.

II. Wirkung auf das Blut.

Der Beschreibung der Einwirkung des Cytisins auf einzelne Organe möchte ich die auf das Blut vorausschicken, da die Beeinflussung des letzteren durch das Gift zur Erklärung verschiedener Symptome viel beiträgt.

Da meine Versuche bezüglich der Gerinnung des Blutes und der Auflösung der rothen Blutkörperchen gerade so angestellt wurden wie die von Tufanow[1]), so begnüge ich mich damit, das Resultat derselben hier mitzutheilen, namentlich da es ein negatives ist. Das Cytisin ist nicht im Stande, die Gerinnung des Blutes zu beschleunigen; ebensowenig vermag es die rothen Blutkörperchen zu lösen.

Nichtsdestoweniger hat das Cytisin aber doch eine Einwirkung auf das Blut, nur ganz anderer Art, wie aus dem Nachfolgenden hervorgeht.

Drei Flaschen von gleichem Volumen, mit hermetisch schliessenden Glasstöpseln, werden so mit verdünntem, defibrinirtem Kalbsblute gefüllt, dass keine Luftblase in der Flasche nachbleibt. Das Kalbsblut wird am besten mit destillirtem oder auch gewöhnlichem Wasser im Verhältniss von 1:100 verdünnt; dies Verhältniss ist nach Bonwetsch[2]) das geeignetste zu spectroskopischen Untersuchungen. In eine der Flaschen wird ein minimaler Cytisinkrystall, in die zweite ein solcher von Strychnin gebracht; die dritte bleibt zur Controlle. Statt der Krystalle kann man auch neutrale Lösungen der Alkaloide benutzen. Alle drei Flaschen werden unter gleichen Bedingungen (Licht und Wärmegrad) vor das Spectroskop gesetzt und die Zeit beobachtet, welche die Umwandlung des doppelten Oxyhämoglobinstreifens in den einfachen des reducirten Hämoglobins in Anspruch nimmt. Setzte ich z. B. am Vormittag das Gift dem Inhalte der Flaschen zu, so ver-

---

[1]) Arbeiten des pharmakol. Institutes zu Dorpat I, 1888, p. 123.

[2]) Immanuel Bonwetsch, Ueber den Einfluss verschiedener Stoffe auf die Umsetzung des Sauerstoffes im Blute. Inaug.-Dissertat. Dorpat 1869.

schwand der doppelte Streifen in der Controllflasche am Abend desselben Tages, in der Strychninflasche am Morgen des nächsten und erst am Abend in der Cytisinflasche. Diese Versuche wiederholte ich mehrere Male und vertauschte dabei jedesmal die Gläser, um etwaige Fehler, die durch die Beschaffenheit der Gläser oder Stöpsel bedingt sein konnten, zu vermeiden.

Das Cytisin verzögert also die Sauerstoffabgabe von Seiten des Hämoglobins der rothen Blutkörperchen; das arterielle Blut wird nicht venös, sondern bleibt dabei längere Zeit arteriell als ohne Cytisin. Dadurch wird natürlich der Stoffwechsel stark beeinträchtigt, da die Abgabe des Sauerstoffs an die Gewebe erschwert ist. In dieser Hinsicht ist die Cytisinwirkung der des Strychnins nach Harley[1]) analog, nur besitzt das Cytisin bei genügender Dose dieselbe in höherem Grade. Diese Thatsache glaube ich durch die Beobachtung der ganz constanten Zeitunterschiede, welche die Reduction des Oxyhämoglobins zum (reducirten) Hämoglobin in Anspruch nimmt, bewiesen zu haben.

Um den Einwand, dass das Cytisin im Organismus auf das Blut vielleicht nicht dieselbe Wirkung entfalte wie extra corpus im Glase, unmöglich zu machen, nahm ich noch folgenden Versuch vor.

Einer Katze wird etwas Blut aus der Vena jugularis entnommen und nach intravenöser Application einer starken Giftmenge eine zweite Portion Blut. Beide Blutportionen werden mit Wasser im Verhältniss von 1 : 100 verdünnt, stark mit Luft geschüttelt, um sie vollständig mit Sauerstoff zu sättigen, dann in zwei gleichbeschaffene Flaschen ohne Luft eingefüllt und vor das Spectroskop gestellt. Der doppelte Streifen des Oxyhämoglobins war schon am Abend desselben Tages in der Flasche mit reinem Blut verschwunden und durch den einfachen des reducirten Hämoglobins ersetzt, während der Doppelstreifen des Cytisinblutes noch am 3. Tage deutlich sichtbar war und erst am Abend desselben zu schwinden begann.

Durch diese Versuche glaube ich wahrscheinlich gemacht zu haben, dass das Cytisin die „Sauerstoffzehrung“ auch im lebenden Organismus im Blute herabsetzt. Zur Sicherheit kann dieser Satz natürlich nur durch Stoffwechselversuche im Respirationsapparat erhoben werden.

III. Wirkung auf das Nervensystem.

Das Nervensystem wird stark von Cytisin beeinflusst und zwar ebenso der centrale wie auch der periphere Theil desselben. Die Wirkung besteht im Allgemeinen in einer anfänglichen Erregung, der später eine Lähmung folgt.

1. Gehirn.

In den Krankengeschichten der mit Cytisin vergifteten Menschen wird angegeben, dass zuerst eine leichte Excitation, sogar Hallucination

[1]) Lancet 1856, June.

eintritt, welcher später Somnolenz, Torpor und Coma folgt. Dasselbe, nur graduell geringer, fand auch Scott bei denjenigen Menschen, welchen er experimenti causa Cytisusdecoct gegeben hatte.

2. Medulla oblongata.

Die zwei wichtigen Centra in der Medulla oblongata werden in gleicher Weise beeinflusst.

a) Das Athmungscentrum wird zuerst etwas erregt und nachher vollständig gelähmt, und dieser Athemstillstand ist bei Warmblütern die Todesursache. Wenn man dagegen künstlich die Respiration einleitet, kann man die Thiere selbst bei beträchtlich grösseren Dosen am Leben erhalten, denn das Herz schlägt zu dieser Zeit noch kräftig und rhythmisch, und der Blutdruck kann selbst viel später noch recht hoch sein.

b) Das vasomotorische Centrum wird zuerst durch Cytisin stark erregt. Ein einziges Milligramm genügt schon, um bei einer kräftigen Katze die Quecksilbersäule des Manometers um 100 mm in die Höhe zu treiben. Diese hochgradige Blutdrucksteigerung ist ausschliesslich durch eine Reizung des vasomotorischen Centrums bedingt. Vergl. darüber auch p. 74. Das Herz und der periphere vasomotorische Apparat verhalten sich dabei ganz passiv. Dieser anfänglichen Erregung folgt eine complete Lähmung des Centrums, die aber nicht plötzlich, sondern ganz allmählig eintritt. Selbst durch die stärksten Cytisindosen ist man dann nicht im Stande, die Quecksilbersäule auch nur um 1 mm steigen zu machen. Diese Lähmung scheint aber nur auf Cytisinreiz sich zu beziehen, denn beim Aussetzen der Athmung ist es mir stets gelungen, durch die gesteigerte Venosität des Blutes bei der Erstickung das Centrum wohl noch zu reizen.

3. Rückenmark.

Das Rückenmark erfährt durch Cytisin in nicht zu kleiner Dosis eine starke Reizung der motorischen Ganglienapparate, der eine Lähmung derselben folgt. Es gelingt dann weder bei directer Reizung des Rückenmarks, noch auf reflectorischem Wege, eine Bewegung der Extremitäten auszulösen. Das Reizungsstadium des Rückenmarks spricht sich aus in heftigen Zuckungen und Krampfanfällen, welche bei Tauben sogar tetanusartig werden können. Das Lähmungsstadium tritt erst zu einer Zeit ein, wo die Respiration bereits sehr gefährdet ist. Man muss daher zu derartigen Versuchen künstliche Respiration einleiten.

4. Periphere Nerven.

Nächst dem Rückenmarke erliegen die peripheren motorischen Nerven der Giftwirkung des Cytisins. Dieselbe äussert sich als curareartige Lähmung der peripheren Endigungen an den Muskelfasern, also der Endhügel oder Endplatten. Bei Versuchen mit

künstlicher Respiration benutzte ich daher Curare nur am Anfange des Versuches, während des Krampfstadiums; später übernahm das Cytisin die lähmende Curarewirkung. Durch grosse Dosen bei Warmblütern sofort curareartige Lähmung ohne vorausgehende Krämpfe zu erzeugen, war mir nicht möglich. Bekanntlich sind auch bei Curare stets motorische Reizerscheinungen vorhanden, nur sind sie sehr unbedeutend. Die Cytisinlähmung schreitet vom Centrum zur Peripherie, d. h. die Rückenmarkslähmung geht der Curarewirkung voraus. Ob die Nervenstämme beeinflusst werden, weiss ich nicht. Marmé nahm früher an, dass die Lähmung erst die Peripherie und dann das Centrum treffe, hat aber in seiner letzten Arbeit diese Annahme als unrichtig erklärt. Ich konnte nach eben tödtlicher Dosis bei electrischer Reizung des freigelegten Ischiadicus an Fröschen stets in dem betreffenden Beine eine Zuckung bekommen, während die Erregbarkeit des Rückenmarks bereits völlig erloschen war. Wenn ich aber einem Frosche, der nach dem Claude-Bernard'schen Verfahren (Unterbindung der ganzen Extremität mit Schonung des Ischiadicus) präparirt war, eine zwei- bis dreifache tödtliche Dosis oberhalb der Ligatur injicirte, so war nach einiger Zeit die Erregbarkeit des Ischiadicus in dem unterbundenen Fusse stets bedeutend besser erhalten, als in dem nicht unterbundenen; es trat in letzterem vielmehr relativ bald völlige Curarewirkung ein. Diese Verschiedenheit in dem Verhalten der Frösche je nach der Dose beweist, dass eine frühzeitige echte Curarewirkung nur bei sehr grossen Dosen zu Stande kommt. Bei eben tödtlichen Dosen ist sie nur sehr undeutlich oder gar nicht wahrnehmbar. Ob dabei die Eigenschaft des Cytisins, die Abgabe des Sauerstoffs im Blute zu verzögern, mitspielt, kann ich nicht entscheiden. Jedenfalls ist es denkbar, dass hier zu einer directen Einwirkung des Giftes auf die Nerven sich noch eine indirecte addirt, welche durch Vermittelung des veränderten Blutes zu Stande kommt und in Sauerstoffentziehung resp. in verminderter Sauerstoffabgabe besteht. War nun die Dosis nur eine letale, dann haben wir vielleicht eine Lähmung, die vom Centrum zur Peripherie schreitet. War aber die Giftmenge sehr gross, so dass sie die tödtliche Dosis mehrfach überschreitet, und ist dadurch der Gasaustausch im Blute stark beeinträchtigt, so stirbt das auf Stoffwechselsschwankungen so empfindlich reagirende Nervengewebe zuerst ab, und der Frosch macht den Eindruck, als ob die Lähmung bei ihm nur in den motorischen Endapparaten stattfände. Das ist aber nicht der Fall; bei ihm ist nur die accessorische Giftwirkung durch Unterbindung der Gefässe eliminirt; die Hauptwirkung, d. h. die directe, schreitet langsam vom Centrum zur Peripherie. Ich gebe zu, dass dies alles Hypothese ist. Aber auch, wenn ich mich nur an die Thatsache halte, kann ich Prevost und Binet darin nicht unbedingt beipflichten, dass Cytisin für Frösche ein die peripheren motorischen Nerven schon bei kleiner Dose lähmendes Gift sei, d. h. mit Curare identisch wirke, denn es tritt diese scheinbare Curarewirkung nur bei übermaximalen Dosen in den Vordergrund. Es ist kein Wunder, dass Prevost und Binet diesen Umstand unberücksichtigt liessen; sie arbeiteten mit einem Decocte aus Cytisus, bei dem von einer Analyse der Wirkung und einer genauen Dosirung der Mengen des Giftes selbst nicht die Rede sein kann. Bei einer nur eben letalen Dosis

tritt die Curarewirkung gar nicht ein; die Ischiadicuserregbarkeit ist dabei vielmehr noch mehrere Stunden nach dem Tode zu constatiren, was bei Curare nicht der Fall sein könnte.

Auch die Versuche an warmblütigen Thieren lassen bei eben tödtlichen Dosen von einer Curarewirkung nichts erkennen, während dieselbe bei bedeutend grösseren Dosen allerdings zur Entwickelung kommt, nur muss man Sorge tragen, dass die Thiere nicht im Krampfstadium sterben.

Ob die sensibeln Nerven vom Cytisin gelähmt werden, ist schwer zu entscheiden. Bei den Vergiftungsfällen von Menschen wurde nicht selten Auftreten von Anästhesie beobachtet. Experimentell könnte man versucht sein, dieselbe an mit Cytisin vergifteten Claude-Bernardschen Fröschen zu studiren. In der That gelingt es an diesen nicht, durch mechanische oder electrische Reizung des nicht unterbundenen Beines Zuckungen im ununterbundenen hervorzurufen. Damit ist aber nichts bewiesen, denn das Ausbleiben der Zuckungen beruht hier natürlich auf einer Lähmung des den Reflex vermittelnden Centrums im Rückenmarke. Etwas beweisender ist folgender Versuch: An curaresirten warmblütigen Thieren sieht man bekanntlich bei stärkerer sensibler Reizung irgend einer Körperstelle die Pupille sich deutlich verengen und den Blutdruck ins Schwanken gerathen. Macht man denselben Versuch an einer durch Cytisin curaresirten Katze, so sieht man weder die Pupille noch den Blutdruck sich verändern, wodurch eine Lähmung der Sensibilität bewiesen ist. Natürlich kann man auch hier wieder nicht entscheiden, ob diese Lähmung nur central oder auch peripher ist.

5. Circulationsapparat.

Wie oben schon erwähnt ist, hat das Cytisin einen erheblichen Einfluss auf den Blutdruck. Dieser Einfluss kann durch drei Factoren zu Stande kommen, d. h. abhängig sein vom vasomotorischen Centrum, von den peripheren Gefässen und vom Herzen.

a) Centrum. Das vasomotorische Hauptcentrum in der Medulla oblongata wird durch Cytisin bei Anwendung kleiner Mengen gereizt, bei grossen dagegen nach vorheriger Reizung gelähmt. Die Reizung spricht sich in bedeutendem Ansteigen, die Lähmung im Absinken des Blutdrucks aus. Diese Thatsachen habe ich schon oben bei Besprechung der Wirkungen auf die Medulla oblongata erwähnt, aber keine Beweise dafür beigebracht. Eine seit Alters übliche Methode der Beweisführung ist die mittelst Durchschneidung des Halsmarkes. Nach diesem Eingriff rufen selbst die stärksten Cytisininjectionen kein Ansteigen oder Absinken des Blutdrucks mehr hervor, weil der Reiz vom Centrum nicht mehr zur Peripherie fortgeleitet werden kann, womit bewiesen ist, dass die reizende resp. lähmende Einwirkung des Cytisins in der That sich auf das vasomotorische Hauptcentrum in der Medulla oblongata bezieht. Ganz ähnlich fällt der Versuch aus, wenn man das Gefässnervencentrum durch eine geeignete [1]) Dosis von Chloral-

[1]) Giebt man zu viel, so werden auch die peripheren Vasomotoren gelähmt.

hydrat lähmt. Zum Beweise, dass man durch peripher wirkende Reizmittel jetzt wohl noch Blutdrucksteigerung erzielen kann, braucht man nur, nachdem die Injection von Cytisin ganz ohne Wirkung geblieben ist, ein Mittel der Digitalingruppe zu injiciren und man wird sofort ein Ansteigen des Blutdrucks wahrnehmen können. Freilich trifft die Digitalinwirkung sowohl das Herz als die Gefässe, und ist daher nicht ganz eindeutig; wir bedürfen vielmehr noch der Versuche am isolirten Herzen und an überlebenden Organen. Uebrigens ist die durch grosse Dosen Cytisin erzielte Lähmung des Gefässcentrums keine absolute, sondern erstreckt sich nur auf den Cytisinreiz; für manche andere Mittel, wie Kohlensäure, bleibt das Centrum reizbar. Man vergleiche darüber das p. 72 Gesagte. Nach diesen Ausführungen dürften die nachstehenden Versuche verständlich sein. Der Versuch mit Halsmarkdurchschneidung ist nicht mit aufgeführt, da das negative Resultat desselben bereits mitgetheilt ist.

Versuch XIII. Katze von 3280 g, tracheotomirt; künstliche Respiration; Vena jug. und Carotis freigelegt; in der Carotis die Manometercanüle, in der Vene eine Injectionscanüle.

Zeit.	Blutdruck [1]).	Puls in 15 Sec.	Bemerkungen.
10′ 22″	—	—	Das Thier ist leicht curaresirt.
10′ 26″	65—70	—	
10′ 28″	60—70	29	
10′ 30″	60—65	28	
10′ 31″	—	—	Injection I = 1 mg Cyt. nitric. in die Vene, wobei der Blutdruck auf 140 steigt.
10′ 33″	135	30	
10′ 34″	125	36	
10′ 35″	100—105	36	
10′ 36″	75—80	36	
10′ 37″	45—55	33	Das Thier macht Bewegungen; neue, ebenso schwache Curareinjection wie vorher.
10′ 39″	—	—	Injection II = 1 mg Cyt. nitric. in die Vene, wobei der Blutdruck auf 85 steigt.
10′ 40″	72	30	
10′ 41″	40	29	
10′ 43″	—	—	Injection III = 1 mg Cyt. nitric., wobei der Blutdruck auf 125 steigt.
10′ 44″	105	36	
10′ 45″	70—75	34	
10′ 46″	40	34	
10′ 47″	—	—	Injection IV = 1 mg Cyt. nitric., wobei der Blutdruck auf 50 steigt.
10′ 48″	48	34	
10′ 50″	45—50	34	
10′ 51″	—	—	Injection V = 5 mg Cyt. nitric., wobei der Blutdruck auf 120 steigt.
10′ 52″	100	36	
10′ 53″	50—60	34	
10′ 54″	45—48	31	
10′ 55″	40—45	31	
10′ 56″	—	—	Injection VI = 5 mg Cyt. nitric., wobei der Blutdruck auf 70 steigt.

[1]) Die Blutdruckzahlen wurden direct abgelesen und müssen, um den wahren Werth zu erhalten, verdoppelt werden.

Zeit.	Blutdruck.	Puls in 15 Sec.	Bemerkungen.
10′ 57″	60—65	33	Ohne Cytisin hätte die Curarewirkung jetzt vorüber sein müssen; statt dessen ist sie stärker als bei der Injection des Curare.
10′ 58″	50—55	29	
10′ 59″	40—45	29	
11′ 0″	—	—	Injection VII = 5 mg Cyt. nitric.
11′ 1″	50	24	
11′ 2″	40—45	26	
11′ 3″	—	—	Injection VIII = ·5 mg Cyt. nitric.
11′ 4″	55	28	
11′ 5″	60—65	28	
11′ 6″	55—60	28	
11′ 7″	45—50	—	
11′ 9″	—	—	Injection IX = 5 mg Cyt. nitric.
11′ 10″	50—55	28	
11′ 12″	45—50	27	
11′ 12½″	—	—	Injection X = 5 mg Cyt. nitric.
11′ 13½″	55—57	29	
11′ 15″	50	28	
11′ 15½″	—	—	Injection XI = 5 mg Cyt. nitric.
11′ 16″	52	30	
11′ 17″	—	—	Injection XII = 5 mg Cyt. nitric.
11′ 18″	52	30	
11′ 20″	55	28	
11′ 21″	—	—	Injection XIII = 5 mg Cyt. nitric.
11′ 22″	58	27	
11′ 23″	45—50	28	
11′ 24″	—	—	Injection XIV = 5 mg Cyt. nitric.
11′ 25″	50	27	
11′ 26″	40—48	28	
			Vasomotorisches Centrum arbeitet arrhythmisch, d. h. es treten ohne Anlass starke Schwankungen von 35—60 ein.
11′ 35″	—	—	Injection XV = 5 mg Cyt. nitric.
11′ 40″	40—45	29	Tiefste Curarewirkung durch das Cytisin.
11′ 43″	45—50	25	
11′ 44″	—	—	Injection XVI = 20 mg Cyt. nitric.
11′ 45″	100—105	25	
11′ 46″	60—65	25	
11′ 47″	45—47	25	
11′ 49″	38—40	—	
11′ 50″	—	—	Injection XVII = 20 mg Cyt. nitric.; kaum eine Steigerung des Blutdrucks.
11′ 51″	38—40	25	
11′ 52″	—	—	Injection XVIII = 20 mg Cyt. nitric.
11′ 53″	38—40	25	
11′ 54″	40—43	25	Noch immer tiefste Curaresirung durch das Cytisin.
11′ 55″	38—40	25	
			Künstliche Respiration auf eine Minute ausgesetzt. Nach 30 Sec. steigt dabei der Blutdruck auf 60, nach 50 Sec. auf 70, bei Wiedereinsetzen der Athmung sinkt er auf 38—40 zurück.
11′ 59″	38—42	26	
12′ 6″	—	—	Künstliche Athmung auf eine Minute ausgesetzt, wobei der Blutdruck auf 68 steigt. Bei Wiederaufnahme der künstlichen Respiration Blutdruck 42—45.
12′ 10″	—	—	Versuch abgebrochen.

Section: Lunge stark hyperämisch mit diffusen Hämorrhagien; Nieren normal; Gehirn mässig hyperämisch; Harn blutig mit reichlichem Cytisingehalt.

Versuch XIV. Hund von mittlerer Grösse, erhält 1 g Chloralhydrat subcutan injicirt. Dann wird er aufgebunden und tracheotomirt. In die Carotis die Manometercanüle, in die Vena dorsalis pedis die Injectionsspritze eingebunden.

Zeit.	Blutdruck.	Puls in 15 Sec.	Bemerkungen.
11′ 1″	75—85	—	
11′ 2″	80	—	Injection von 0,03 Chloralhydrat in die Vene.
11′ 3″	78—80	—	„ „ 0,03 „ „ „ „
11′ 4″	76—80	—	„ „ 0,03 „ „ „ „
11′ 5″	—	—	„ „ 0,03 „ „ „ „
11′ 6″	78	32	
11′ 8″	78	—	3 Injectionen von je 0,03 Chloralhydrat.
11′ 11″	73—76	29	Injection von 0,06 Chloralhydrat.
11′ 14″	70—74	27	„ „ 0,10 „
11′ 15″	68—70	—	„ „ 0,10 „
11′ 17″	68—70	26	„ „ 0,10 „
11′ 20″	64—68	25	
11′ 21″	63—66	25	„ „ 0,10 „
11′ 22″	60—65	24	„ „ 0,10 „
11′ 23″	—	—	„ „ 0,10 „
11′ 25″	59—64	24	„ „ 0,10 „
11′ 26″	55—58	24	„ „ 0,10 „
11′ 27″	—	—	„ „ 0,10 „
11′ 29″	53—57	—	„ „ 0,10 „
11′ 30″	50—54	25	„ „ 0,10 „
11′ 33″	46—50	26	„ „ 0,10 „
11′ 34″	—	—	„ „ 0,20 „
11′ 36″	43—46	31	„ „ 0,10 „ Respiration 28 pro Minute.
11′ 39″	38—42	29	Respiration 27 pro Minute.
11′ 40″	36—40	29	
11′ 41″	36—40	31	Injection von 0,10 Chloralhydrat. Respiration 20 pro Minute.
11′ 43″	—	—	Injection von 0,10 Chloralhydrat.
11′ 45″	35—38	30	„ „ 0,10 „
11′ 46″	—	—	„ „ 0,10 „ Hund liegt wie todt.
11′ 48″	30—36	30	Injection von 0,001 Cyt. nitric. Respiration 18 pro Minute.
11′ 49″	70	—	
11′ 50″	75	—	
11′ 51″	55	—	Injection von 0,001 Cyt. nitric.
11′ 52″	50	—	„ „ 0,001 „ „
11′ 53″	15—20	27	
11′ 54″	15—20	25	„ „ 0,010 „ „
11′ 55″	15—20	24	„ „ 0,010 „ „
12′ 1″	14—18	25	„ „ 0,010 „ „
12′ 2″	—	—	Künstliches Athmen schon seit 5 Minuten nothwendig, da keine Spur von spontanem Athmen. Keine Spur von Zuckungen. Thier wie curaresirt.
12′ 5″	14—16	25	Injection von 0,01 Cyt. nitric.

Zeit.	Blutdruck.	Puls in 15 Sec.	Bemerkungen.
12′ 6″	14—16	—	Injection von 0,01 Cyt. nitric.
12′ 8″	14—16	24	„ „ 0,01 „ „
12′ 10″	14—16	—	„ „ 0,01 „ „
12′ 11″	14—16	23	„ „ 0,01 „ „
12′ 12″	—	—	„ „ 0,004 Coronillin.
12′ 13″	35	—	
12′ 14″	—	—	„ „ 0,004 „
12′ 15″	38	—	
12′ 16″	—	—	„ „ 0,004 „
12′ 17″	35	—	„ „ 0,01 Cyt. nitric.
12′ 18″	25—28	25	
12′ 19″	25—28	—	„ „ 0,01 „ „
12′ 20″	25—28	—	„ „ 0,01 „ „
12′ 22″	25—28	25	„ „ 0,03 „ „
12′ 30″	25—28	—	„ „ 0,03 „ „
			Künstliche Respiration ausgesetzt; trotzdem keine Blutdrucksteigerung. Versuch abgebrochen.

Versuch XV. Katze von 2900 g. Dieselbe wird aufgebunden und tracheotomirt; in der Vena jugularis und in der Carotis die Canülen. Kein Curare zu Anfang.

Zeit.	Blutdruck.	Puls in 15 Sec.	Bemerkungen.
10′ 45″	85—87	38	
10′ 46″	85—87	38	
10′ 47″	87—92	36	
10′ 49″	86—88	36	
10′ 50″	84—86	36	
10′ 51″	—	36	Etwas Curare injicirt.
10′ 55″	78—82	37	
10′ 56″	68—72	37	
10′ 57″	—	—	Vagusreizung bei einem Rollenabstand von 140 mm von Erfolg, selbst bei nur momentaner Dauer des Reizes.
10′ 58″	78—82	39	
10′ 59″	86—92	35	
11′ 0″	—	—	Injection von 0,05 mg Cyt. nitric., aber ohne Einfluss auf den Blutdruck.
11′ 2″	85—88	37	Injection von 0,1 mg Cyt. nitric.
11′ 3″	86—93	36	Vagusreizung mit demselben Erfolg wie oben wiederholt.
11′ 4″	80—88	36	
11′ 7″	85—88	35	Injection von 0,1 mg Cyt. nitric.
11′ 8″	88—95	33	
			Das Thier wird wieder curaresirt, da es erwacht.
11′ 10″	72—82	35	
11′ 11″	72—82	36	
11′ 12″	—	—	Injection von 20 mg Cyt. in die Vene. Das Thier so schwach curaresirt, dass es bei der Injection sich stark bewegt.
11′ 13″	100	30	Reizbarkeit des Vagus wie vorhin.
11′ 14″	—	—	Injection von 20,0 mg Cyt. nitric., wobei momentane Drucksteigerung auf 120.

Zeit.	Blutdruck.	Puls in 15 Sec.	Bemerkungen.
11′ 16″	34—36	35	
11′ 17″	36—40	36	
11′ 19″	—	—	Injection von 20,0 mg Cyt. nitric., wobei der Blutdruck bis 76 steigt.
11′ 20″	—	—	Vagusreizung 15 Secunden lang, aber ohne Einwirkung auf den Blutdruck.
11′ 24″	55—58	32	Thier liegt wie in tiefster Curarevergiftung.
11′ 29″	78—82	34	
11′ 30″	64—68	33	Vagusreizung selbst bei den stärksten Strömen erfolglos. — Das Thier wird getödtet.
11′ 32″	50—55	32	

Section: Pia- und Duragefässe stark mit Blut gefüllt. Gehirnsubstanz ödematös durchtränkt; sonst keine Veränderungen.

Diese Versuche zeigen, wie bereits erwähnt ist, dass schon Dosen von 1/10 mg Cytisin den Blutdruck durch Reizung des vasomotorischen Centrums zu steigern vermögen. Grosse Dosen lähmen dieses Centrum schnell. Lähmt man das Centrum durch Chloral, so ist das durch Cytisin erzielbare Ansteigen ausserordentlich viel geringer.

b) Peripherie. Die peripheren Gefässe scheinen nach obigen Versuchen vom Cytisin in kleinen Dosen nicht beeinflusst zu werden. Noch deutlicher kann man dies an Durchströmungsversuchen zeigen. Hinsichtlich der Technik derselben sei auf die Arbeiten von Kobert[1]) und Thomson[2]) verwiesen. Die Details derselben hier anzuführen, hat keinen Werth, weil sich übereinstimmend bei 6 Versuchen zeigte, dass die Ausflussmenge des Blutes sich bei Zusatz von 1—2 mg Cytisin auf 100 ccm Blut nicht änderte, wenigstens nicht bei Nieren, an denen ausschliesslich experimentirt wurde. Wurde dagegen die Cytisinmenge auf 20 mg für 100 ccm Blut gesteigert, was am lebenden Thiere kaum vorkommen dürfte, so trat bei empfindlichen Organen eine Erweiterung der Gefässe ein, wie sie ganz ebenso auch bei sehr grossen Dosen Cararin oder Strychnin beobachtet wird. In kleinen Dosen, um die allein es sich bei der Vergiftung lebender Wesen handelt, sind alle drei Stoffe ohne Einfluss auf die Gefässe isolirter Organe. Ich führe als Paradigma für die Wirkung grosser Dosen folgenden Versuch an.

Versuch XVI. Rinderniere und Rindsblut, 40 Minuten nach dem Schlachten des Thieres.

Normales Blut.	4′ 54″ 26 ccm	5′ 0″ 27 ccm
4′ 49″ 27 ccm	4′ 55″ 27 „	Cytisin 25 mg + 100 ccm Blut.
4′ 50″ 26 „	4′ 56″ 27 „	5′ 1″ 35 ccm
4′ 51″ 25 „	4′ 57″ 27 „	Wieder normales Blut.
4′ 52″ 20 „	4′ 58″ 27 „	
4′ 53″ 23 „	4′ 59″ 27 „	

[1]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 22, 1886, p. 77.
[2]) Ueber die Beeinflussung der peripheren Gefässe durch pharmakologische Agentien. Inaug.-Dissert. Dorpat 1886.

5′ 2″	40 ccm
5′ 3″	32 „
5′ 4″	30 „
5′ 5″	28 „
5′ 6″	26 „
Cytisin 25 mg + 100 ccm Blut.	
5′ 1″	33 ccm
Wieder normales Blut.	
5′ 8″	43 ccm
5′ 9″	37 „
5′ 10″	26 „
5′ 11″	28 „
5′ 12″	27 „
5′ 13″	28 „
Cytisin 12,5 mg + 100 ccm Blut.	
5′ 14″	32 ccm
Wieder normales Blut.	
5′ 15″	44 ccm
5′ 16″	34 ccm
5′ 17″	26 „
5′ 18″	26 „
5′ 19″	26 „
Dasselbe Organ bei höherem Druck; normales Blut.	
5′ 31″	52 ccm
5′ 32″	55 „
5′ 33″	52 „
5′ 34″	49 „
5′ 35″	46 „
5′ 36″	45 „
5′ 37″	45 „
5′ 38″	45 „
5′ 39″	46 „
5′ 40″	48 „
5′ 41″	37 „
5′ 42″	40 „
Cytisin 12,5 mg + 100 ccm Blut.	
5′ 44″	47 ccm
Wieder normales Blut.	
5′ 45″	47 ccm
5′ 46″	47 „
5′ 47″	42 „
5′ 48″	40 „
5′ 49″	38 „
5′ 50″	37 „
5′ 51″	37 „
5′ 52″	37 „
Cytisin 12,5 mg + 100 ccm Blut.	
5′ 53″	43 ccm
Wieder normales Blut.	
5′ 54″	51 ccm
5′ 55″	38 „
5′ 56″	36 „
5′ 57″	33 „
5′ 58″	35 „
5′ 59″	36 „
6′ 0″	33 „
6′ 1″	34 „

Diese Erweiterung der Gefässe durch grosse Dosen stimmt zu der am lebenden Thier von mir beobachteten Erniedrigung des Blutdrucks bei sehr hohen Dosen. Diese Druckerniedrigung kommt also durch eine gleichzeitige Lähmung des vasomotorischen Centrums und der peripheren Vasomotoren zu Stande.

c) Herz. Ebenso wenig als das Gefässsystem an sich ist bei der Blutdrucksteigerung durch kleine Dosen Cytisin das Herz betheiligt. Aus der Beschaffenheit der Pulscurve beim Blutdruckversuch mit und ohne Chloralanwendung ist dies am besten zu sehen. Diejenige Curve, welche der Herzthätigkeit entspricht, bleibt bei jeder Blutdruckshöhe gleich hoch. Das Cytisin übt danach keinen Einfluss auf das Herz aus; dies musste aber weiter auch für das Froschherz am Williamsschen Apparate bewiesen werden.

Leider standen mir, da ich im April 1887 arbeitete, nur abgemattete Winterfrösche zur Verfügung, deren Herzen nicht ganz normal zu sein pflegen. So können wir uns nicht wundern, wenn die Versuche nicht gleichmässig ausfielen. Prof. Kobert hatte die Güte, die Versuche im Mai 1888 an kräftigen Frühlingsfröschen zu wiederholen. Aus unsern beiden Versuchsreihen ergiebt sich unzweideutig, dass kleine Dosen Cytisin, d. h. etwa 1 bis 4 mg auf 100 ccm Nährlösung weder in der Frequenz noch in der Leistungsfähigkeit des Herzens etwas änderten. Bei sehr grossen Dosen dagegen, d. h. bei 20 bis 80 mg Cytisin auf 100 ccm Nährlösung sah ich dagegen die Leistung der Herzen meiner ermatteten Winterfrösche manchmal, aber nicht ausnahmslos, erheblich steigen, sowie dem entsprechend auch die Pulzfrequenz. Bei Frühjahrsfröschen sah Kobert dies nur selten eintreten. Ich führe einige meiner Versuche mit solchen grossen Dosen an, lediglich um durch dieselben zu zeigen, dass das Herz dadurch keineswegs geschädigt wird.

Versuch XVII. Herz einer kleinen Temporaria; Kalbsblut, 4fach verdünnt[1]).

Zeit.	Frequenz pro Minute.	Quantum pro Minute.
4′ 16″	50	4,75
4′ 17″	51	—
4′ 18″	55	4,5
4′ 20″	55	5,0
4′ 21″	56	5,5
4′ 22″	Zusatz von 5 mg Cytisin auf 25 ccm Blutflüssigkeit.	
4′ 23″	57	5,0
4′ 26″	57	6,0
4′ 28″	57	6,5
4′ 30″	57	6,8
4′ 32″	56	7,0
4′ 34″	55	7,0
4′ 37″	55	7,6
4′ 40″	55	7,9
4′ 43″	55	7,8
4′ 45″	54	8,0
4′ 48″	wieder normales Blut statt des vergifteten.	
4′ 49″	50	7,5
4′ 52″	49	7,5
4′ 54″	49	7,5
4′ 55″	50	8,0
4′ 56″	49	7,6
4′ 57″	50	7,5
4′ 58″	49	7,3
4′ 59″	49	7,5
6′ 0″	50	7,6

Versuch XVIII. Herz einer grösseren Temporaria.

Zeit.	Frequenz pro Minute.	Quantum pro Minute.
12′ 18″	37	9,5
12′ 21″	38	9,5
12′ 23″	37,5	9,5
12′ 24″	5 mg Cytisin auf 25 ccm Blutflüssigkeit.	
12′ 26″	38	9,2
12′ 28″	40	9,0
12′ 29″	noch 5 mg Cytisin hinzugesetzt.	
12′ 30″	40	9,0
12′ 34″	40	9,0
—	—	9,0
12′ 35″	noch 5 mg Cytisin hinzugesetzt.	
12′ 36″	40	9,5
12′ 40″	39	9,5
12′ 41″	40	9,5
12′ 44″	noch 5 mg Cytisin hinzugesetzt.	
12′ 46″	40	9,2
12′ 48″	39	9,2

Versuch XIX. Herz einer mässig grossen Temporaria.

Zeit.	Frequenz pro Minute.	Quantum pro Minute.
5′ 50″	23	6,5
5′ 51″	23	6,5
5′ 52″	23	6,0
5′ 55″	5 mg Cytisin auf 25 ccm Blutflüssigkeit.	
5′ 58″	24	6,2
6′ 0″	21	6,0
6′ 2″	21	5,5
Wieder normales Blut durchgeleitet.		
6′ 6″	21	6,5
6′ 8″	30	9,5
6′ 10″	32	9,5
6′ 11″	5 mg Cytisin auf 25 ccm Blutflüssigkeit.	
6′ 12″	43	9,5
6′ 15″	44	9,6
6′ 17″	43	9,5
6′ 19″	noch 5 mg Cytisin hinzugesetzt.	
6′ 20″	43	9,5
6′ 21″	42	9,75
6′ 23″	43	9,75
6′ 31″	noch 5 mg Cytisin hinzugesetzt.	
6′ 34″	41	10,0
6′ 36″	38	10,0
6′ 38″	39	10,2
6′ 40″	41	10,0
6′ 44″	42	10,0
6′ 50″	noch 20 mg Cytisin hinzugesetzt.	
6′ 52″	41	10,0
6′ 54″	41	9,5
6′ 56″	40	9,5

[1]) Dieselbe Blutmischung wurde auch bei den folgenden Versuchen angewandt.

Versuch XX. Herz einer kleinen Temporaria.

Zeit.	Frequenz pro Minute.	Quantum pro Minute.
4′ 33″	39	3,5
4′ 35″	39	3,2
4′ 37″	38	3,7
4′ 42″	20 mg Cytisin auf 25 ccm Blutflüssigkeit.	
4′ 45″	37	3,5
4′ 47″	37	3,7
4′ 49″	36	4,0
4′ 50″	36	4,0
4′ 51″	35	4,0
4′ 53″	wieder normale Blutflüssigkeit durchgeleitet.	
4′ 54″	36	4,0
4′ 56″	35	4,5
4′ 58″	35	4,7
5′ 0″	35	4,7

Diese Versuche scheinen mir trotz ihrer Mangelhaftigkeit zu beweisen, dass das Cytisin selbst in colossalen Dosen auf das Herz nicht lähmend einwirkt. Die Versuche mit kleineren Dosen hier anzuführen halte ich für überflüssig, da sich bei ihnen gar keine Einwirkung durch das Mittel hervorbringen liess. Ich glaube demnach zu dem Schlusse berechtigt zu sein, dass die durch kleine Dosen am Blutdruckversuch constatirte Steigerung des Blutdrucks vom Herzen unabhängig ist.

Es dürfte von Interesse sein, hier gleich die Beobachtungen über den Puls von mit Cytisin behandelten Menschen folgen zu lassen, welche Prof. Kräpelin auf meine Bitte in der psychiatrischen Klinik angestellt hat und über welche er mittlerweile selbst [1]) unter Abdruck einiger Curven berichtet hat. Man kann mit Hülfe des Sphygmographen leicht feststellen, dass die Arterien nach Injection milligrammatischer Dosen von Cytisin namentlich bei Individuen mit schlaffen Gefässwandungen sich entschieden zusammenziehen. Diese stärkere Spannung der Gefässe muss aber auf Reizung des vasomotorischen Centrums gesetzt werden.

Auf eine Beeinflussung des Herzens kann man aus der Form der Curven nicht schliessen; höchstens ist eine mässige Pulsbeschleunigung vorhanden, die aber auch centrale Ursachen haben kann, ja höchst wahrscheinlich hat. Damit dürfte auch für Menschen wahrscheinlich gemacht sein, dass kleine Cytisindosen das Herz unbeeinflusst lassen, was mit meinen Beobachtungen am Thier durchaus harmonirt. Die Angabe von Husemann und Marmé, dass das Cytisin die Herzganglien lähme, kann ich also nicht bestätigen.

IV. Wirkung auf den Verdauungsapparat.

1. Magen.

Wiederholt auftretendes Erbrechen ist das constante, aber auch das einzige äusserlich sichtbare Symptom einer Cytisinvergiftung. Ich habe es bei allen Thieren, die erbrechen können, beobachtet. Dieses Erbrechen scheint centrale Ursachen zu haben. Dafür spricht erstens die Thatsache, dass es bei subcutaner Einspritzung eben so schnell und eben so stark erfolgt, wie bei Dar-

[1]) Neurologisches Centralblatt 1888, Nr. 1.

reichung per os. Ferner tritt es bei Vagusdurchschneidung und darauffolgender subcutaner Injection auch ein. Gegen die centrale Ursache dieses Erbrechens könnte zwar der Umstand sprechen, dass ich auch bei Rückenmarksdurchschneidungen in der Höhe des 3. Brustwirbels, wobei nach Knaut's [1]) Untersuchungen die Bahnen vom Brechcentrum zum Magen durchtrennt werden, Erbrechen beobachtet habe. Indessen sind die Knaut'schen Untersuchungen weder abgeschlossen noch einwandfrei; ferner könnte es ja noch ein zweites untergeordnetes Brechcentrum im Rückenmarke unterhalb des dritten Brustwirbels geben, wie es z. B. untergeordnete Respirationscentra giebt.

Bei gleichzeitiger Durchschneidung des Rückenmarks am dritten Brustwirbel und der beiden Vagosympathici trat natürlich kein Erbrechen ein. Das Thier stirbt bei dieser Versuchsanordnung sehr rasch, im besten Falle lebt es noch 20 Minuten; deswegen habe ich nur zwei derartige Experimente gemacht, sie gaben jedoch beide dasselbe Resultat. In dem Erbrochenen oder im Mageninhalt nach subcutaner oder intravenöser Einverleibung des Cytisins das Alkaloid wieder zu finden gelang niemals.

Trotz der Regelmässigkeit, mit welcher Erbrechen auftritt, scheint es mir doch sehr unrichtig zu sein, dass einige Autoren das Cytisin als Brechmittel zur therapeutischen Anwendung empfehlen.

2. Darm.

Diarrhöe und Darmentzündung habe ich nie beobachtet, und deswegen behaupte ich mit Th. Scott-Gray, dass wenn diese Erscheinungen bei Cytisinvergiftungen überhaupt beobachtet wurden, dieselben nicht durch Cytisin bedingt waren.

Die Peristaltik wird durch Cytisin nicht gesteigert; ich habe dieselbe im Wärmekasten bei Katzen mit freigelegten Därmen beobachtet und keine Abweichung von der Norm unter Cytisineinwirkung gefunden.

Die zum Zweck des Studiums der Einwirkung von Cytisin auf den Verdauungsapparat gemachten zahlreichen Versuche im Detail anzuführen, scheint mir unnöthig.

V. Wirkung auf den Uterus.

Ein Abort, der vielleicht durch Cytisin hervorgerufen war, brachte mich auf die Idee, das Verhalten des schwangeren Uterus unter Cytisineinwirkung im Wärmekasten zu untersuchen.

Da trotz allen meinen Bemühungen ich nur ein einziges schwangeres Thier zum Experimentiren bekommen habe, will ich keine Schlussfolgerungen aus diesem Experiment machen, sondern führe nur das Protokoll desselben an.

Versuch XXI. Trächtige Katze von 4200 g. 10 Uhr 15 Min.: Thier curarisirt, tracheotomirt, liegt im Wärmekasten; Uterus, frei-

[1]) Arthur Knaut, Innervation des Magens seitens des Rückenmarks in Bezug auf den Brechact. Inaug.-Dissert. Dorpat 1885.

gelegt durch einen Bauchschnitt in der Linea alba, liegt ohne Bewegung da. 16 Min.: 1 mg Cytisin in die Vena jugul. injicirt, ruft sofort Bewegung des Organs und der Früchte hervor. 19 Min.: Die Bewegungen lassen nach. 22 Min.: Ruhe. 24 Min.: 1 mg Cytisin in die Vene. Sofort heftige peristaltische Bewegungen des Uterus. 28 Min.: Die Bewegungen haben fast aufgehört. 32 Min.: Absolute Ruhe. 34 Min.: 1 mg Cytisin in die Vene. Deutliche Kinds- und Uterus-Bewegungen. 40 Min.: Ruhe wie vor der Injection. 41 Min.: 5 mg Cytisin nitric. in die Vene. Bewegungen des Uterus und der Föten, aber schwächer als die bei den ersten Injectionen. 44 Min.: Wieder Ruhe. 50 Min.: 10 mg Cytisin in die Vene. Bewegungen deutlich sichtbar, aber nicht stärker als bei den ersten Injectionen. 11 Uhr 1 Min.: 30 mg Cytisin in die Vene. — Keine auffallend gesteigerte Thätigkeit des Organs, sondern nur schwache undulirende Bewegungen. 10 Min.: 40 mg Cytisin in die Vene. Keine Bewegungen. 15 Min.: Eröffnung des Uterus. Das Mutterthier lebt noch, aber die Föten sind todt.

Diesem Versuche zufolge dürfte man an eine verstärkende Beeinflussung der Uterusbewegungen wohl glauben; jedenfalls verlohnt es sich weitere derartige Versuche anzustellen.

VI. Ausscheidung des Cytisins.

Hinsichtlich des Verhaltens der secretorischen Drüsen wird von Marmé und Binet behauptet, dass Cytisin die Secretion derselben steigere. Die Speicheldrüsen, Nieren, nach Binet auch die Leber, sollen unter Cytisineinwirkung stärker functioniren. Ich habe besondere diesbezügliche Experimente nicht gemacht, habe aber Salivation bei Hunden beinahe constant auftretend beobachtet. Ueber andere Drüsen kann ich nichts aussagen oder wenigstens nicht, dass bei dieser gesteigerten Thätigkeit derselben das Gift zur Ausscheidung gelange.

Nach meinen Untersuchungen wird das Cytisin grösstentheils durch die Nieren, und zwar unzersetzt ausgeschieden. Diese Ausscheidung geht sehr rasch vor sich; 15 Minuten nach der Vergiftung konnte ich bereits das Gift im Harne finden. Ein weitaus kleinerer Theil wird mit dem Speichel ausgeschieden. Im Secret der Darm- und Magendrüsen suchte ich vergeblich nach dem Alkaloid.

VII. Sectionsbefund.

Die Cadaver der mit Cytisin vergifteten Thiere wiesen meist keinerlei wesentliche pathologische Veränderungen auf; selbst die beim heftigen Erbrechen so leicht auftretenden Ecchymosen im Magen und in der Pleura fehlten oft. Bei der Section fanden sich dann nur Zeichen eines asphyktischen Todes wie Blutfüllung des rechten Herzens und der Lungen; bei kleinen Thieren kamen sogar Hämorrhagien in der Lungensubstanz zur Beobachtung. Ferner fand ich bei jungen Thieren manchmal eine stärkere Injection der Piagefässe; nur in einem Falle eine Transsudation in die Ventrikel. Einmal bei Application einer zehnfach tödtlichen Dosis fand ich den Harn blutig verfärbt.

VIII. Stellung des Cytisins im pharmakologischen Systeme.

Zum Schluss habe ich noch die Frage zu beantworten, in welche pharmakologische Gruppe das Cytisin seiner Einwirkung auf den thierischen Organismus nach einzureihen ist. Aus dem Vorhergesagten resultirt eine grosse Aehnlichkeit des Cytisins mit dem Strychnin; beide zeigen nämlich dieselbe Wirkung auf das Blut, auf die Respiration, und beide haben bei enormen Dosen dieselbe curareähnliche lähmende Wirkung auf die quergestreiften Stammesmuskeln. Nur hinsichtlich der Krämpfe, die bei Cytisin nicht so constant und nicht in so typischer Form wie bei Strychnin auftreten, differiren diese beiden Gifte. Wenn man aber die von den meisten Pharmakologen bezweifelte, von Falck[1]) und Meyer[2]) ausgesprochene Ansicht berücksichtigt, dass die Krämpfe bei Strychnin durch die Respirationslähmung bedingt, also asphyktisch seien, so ist die Differenz der Wirkung zwischen Cytisin und Strychnin keine sehr grosse. In einer Hinsicht ähnelt das Cytisin dem Curare etwas mehr, als es das Strychnin thut, und zwar in seiner lähmenden Einwirkung auf die Enden der peripheren motorischen Nerven bei Warmblütern. Es steht also das Cytisin zwischen Strychnin und Curare, näher jedoch dem ersten als dem zweiten.

Die grösste Aehnlichkeit aber scheint das Cytisin mit Ulexin zu haben, einem Alkaloide, welches vor Kurzem von Pinet[3]) in Vulpian's Laboratorium in Ulex europaeus L. und in einzelnen Genistaspecies entdeckt worden ist. Die pharmakologischen Untersuchungen Pinet's darüber beschränken sich leider nur auf einzelne Froschexperimente; dieselben stimmen in ihren Resultaten jedoch völlig mit den meinigen überein, sowohl was die tödtliche Dosis als was die vom Centrum zur Peripherie fortschreitende Lähmung betrifft.

J. Rose Bradford[4]) prüfte das Ulexin an Kaltblütern und Warmblütern. Er fand an Fröschen Lähmung der Enden des Herzvagus und der motorischen Nerven. Bei Warmblütern sah er den Tod durch Respirationslähmung eintreten. Wurde derselbe durch künstliche Athmung umgangen, so konnten sehr beträchtliche Dosen injicirt werden. Dieselben hatten dann eine deutliche Curarewirkung. Der Blutdruck wurde schon durch kleine Dosen des Alkaloides sehr gesteigert und dasselbe erwies sich aus diesem Grunde bei Herzfehlern mit Stauungserscheinungen als ein brauchbares Diureticum. Die Blutdrucksteigerung soll nach Halsmarkdurchschneidung nicht zum Verschwinden gebracht worden sein.

Bis auf den letzten Punkt, dessen Richtigkeit ich zu bezweifeln wage, stimmt die Wirkung des Ulexins mit der des Cytisins ganz gut überein. Ich würde mich daher nicht wundern, wenn beide Alkaloide auch chemisch sich als sehr ähnlich oder gar identisch erweisen sollten.

---

[1]) F. A. Falck, Die Wirkungen des Strychnins. Sammlung klinischer Vorträge, herausgegeben von R. Volkmann. Nr. 69.

[2]) Sig. Meyer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 2, 1874, p. 458.

[3]) Pinet, Archives de Physiologie réd. par Cl. Bernard et Vulpian 1887, Nr. 2, p. 89.

[4]) The Lancet 1888, 4. Febr.

C. Therapeutischer Theil.

Als Heilmittel ist Cytisus schon lange bekannt. Wie aus der Einleitung ersichtlich, finden wir bei vielen alten Schriftstellern Angaben über die therapeutische Anwendung desselben. In Mitteleuropa ist das Mittel seit dem Ende des XVI. Jahrhunderts populär geworden. In England ist es noch jetzt als Diureticum beim Volke beliebt. Die litterarischen Angaben dagegen aus neuerer Zeit sind recht spärlich. Marmé [1]) und Flügge schlagen es als Antidot bei Arsenicismus acutus vor, da es die durch Arsenicalien bedingte Hyperämie beschränken soll. Vilmorin [2]) und Tollard benutzen es als Drasticum, und besonders erfolgreich als Emeticum. Vauters [3]) will in Cytisin ein Ersatzmittel für Senna gefunden haben. Ausführlicheres darüber finden wir bei dem schon vielfach citirten Th. Scott Gray, der dem Cytisin eine vielseitige Anwendung zuschreibt. Erstens giebt er es als Stomachicum; er behandelt z. B. damit mit Erfolg Dyspepsien, die von galligem Erbrechen begleitet sind. Nach der Application eines Decocts aus Cyt. Laburnum vom spec. Gew. 1,024 in Dosen von 1—20 Tropfen je nach Constitution und Alter, trat eine erhebliche Besserung des Appetits ein, und das Erbrechen hörte auf. Besonders erfolgreich sei bei dem Mittel die Behandlung desjenigen Erbrechens der Kinder, das auf gesteigerter Reizbarkeit des Magens basirt ist; es sei dann das Decoct in kleinen Dosen kurz vor dem Essen zu geben. Die functionellen Störungen der Leber, Vomitus gravidarum, Prurigo sollen ebenfalls bei innerlicher und äusserlicher Application von Cytisusdecoct geheilt werden. Die narcotisirende Eigenschaft desselben lasse sich zur Milderung des Hustens bei Bronchitis und der Dyspnoë bei Asthma verwerthen. Die gewöhnliche Dosis für das Decoct wird zu 5 mg bis 10 cg je nach Constitution und Alter von Gray angegeben. Was die isolirten Bestandtheile anlangt, so giebt er für Cystinea 0,05—0,2, für Laburnin 0,25—0,6, für Laburninsäure 0,05—0,3 als Dosis an. Uebrigens sei die Wirkung eines jeden einzelnen dieser Bestandtheile auf den Organismus dieselbe. Diese von Th. Scott Gray gemachten Beobachtungen scheinen keinen Anklang auf dem Continente gefunden zu haben und später auch in England in Vergessenheit gerathen zu sein. Jetzt sind Cytisuspräparate meines Wissens nirgends officinell.

Es ist meiner Ansicht nach ein unbestreitbares Verdienst von Prof. Kobert, die Aufmerksamkeit der Therapeuten wieder auf dieses Mittel gelenkt zu haben. Er liess es en gros von E. Merck darstellen und forderte die Aerzte auf, dasselbe therapeutisch anzuwenden [4]). Die Indicationen dazu sind aus dem pharmakologischen Theile meiner Arbeit leicht abzuleiten. In kleinsten Dosen, schon bei 1 mg subcutan, steigert es central den Blutdruck, ohne das Herz zu beeinflussen. Daher ist es in allen denjenigen Fällen, wo der Blutdruck sehr niedrig

[1]) Marmé u. Flügge, Götting. Nachr. 1875, Nr. 23, S. 614, citirt bei Husemann-Hilger, Pflanzenstoffe 1884, Bd. 2, p. 1031.

[2]) Vilmorin u. Tollard, Bull. de pharm., T. I, p. 48, bei Hahn citirt.

[3]) Vauters, bei L. Hahn citirt, ohne Angabe der Quelle.

[4]) Die saure Reaction des Cytisinum nitricum steht der Anwendung kaum im Wege; übrigens kann man sie leicht beseitigen.

und die Gefässe schlaff sind, indicirt, so z. B. bei paralytischer Migräne.

Natürlich wird man das Mittel auch als Diureticum in allen den Fällen verwenden können, wo Hydrops und Oedeme lediglich auf zu niedrigem Blutdruck beruhen, was freilich bei Herzfehlern nur selten zutreffen dürfte.

Endlich kann man versuchen, bei denjenigen Formen von Melancholie und Abulie, wo man eine zu geringe Versorgung des Gehirns mit Blut vermuthet, durch Cytisin die Ernährung des Gehirns zu verbessern. Ich erlaube mir im Nachstehenden einige Krankengeschichten von mit Cytisin behandelten Menschen mitzutheilen, welche aus der psychiatrischen Klinik zu Dorpat stammen. Ich bin Herrn Prof. Kräpelin für Anstellung der Versuche und Ueberlassung der Krankengeschichten zu grösstem Danke verpflichtet.

Fall I. Peter Lane, 22 Jahre alt. Klinische Diagnose: Dementia paralytica.

Seit der zweiten Hälfte des Jahres 1886 depressive Verstimmung; Versündigungsideen, aber gleichzeitige Heirathsprojecte mit einem Schulmädchen. Reizbarkeit, Arbeitsunfähigkeit. Im Februar 1887 rechtsseitige Facialisparese; leichte Sprachstörung, Angstgefühle, Klagen über Benommenheit und Unfähigkeit zu denken. Im März hochgradige Apathie sowie ein Schwindelanfall, nach welchem die Sprachstörung stärker hervortritt. Herabgesetzte Schmerzempfindlichkeit, hypochondrische Ideen, hochgradige Apathie. Mitte März vollständige Flexibilitas cerea, Sitophobie, Unreinlichkeit. Patient sitzt meist regungslos da mit geschlossenen Augen, hin und wieder seufzend. Zuweilen treten ihm Thränen in die Augen. Er reagirt auf Anreden, Nadelstiche etc. nur mit vorübergehender Gesichtsröthung und Schwitzen. Es besteht starke Salivation. Während des Monat März Jodkaliumbehandlung ohne Erfolg versucht. Vom 30. März ab täglich 0,005 Cytisinnitrat subcutan. Sehr bald nach Beginn dieser Kur öffnet er die Augen und spricht mit leiser Stimme; die Katalepsie schwindet allmählig. Patient giebt Auskünfte über sein Befinden; er habe nicht sprechen können, weil die Sprache ihm schwer geworden; auch das Denken sei sehr schwer gewesen, nach der Medicin sei es ihm aber leichter geworden. Er nimmt Nahrung zu sich. 8./IV.: Nach jeder Cytisininjection ist eine deutliche Besserung wahrzunehmen, welche ca. 2—3 Stunden anhält. Während Patient des Morgens in früherer Weise starr und ohne Reaction dasitzt, antwortet er dann auf kurze Fragen und nimmt Nahrung zu sich, ohne dass jedoch die Katalepsie vollständig schwindet. 17./IV.: Patient ist wieder ganz im früheren Stupor, und es lässt sich nach Cytisin keine Besserung mehr wahrnehmen, trotzdem bis auf 0,008 pro dosi gestiegen worden ist. 18/IV.: Patient heute nicht ganz regungslos, sondern er sträubt sich nach der Injection gegen das Essen und beisst die Zähne auf einander. Mit dem Cytisin wird ausgesetzt für immer. 6./V.: Patient nach Hause entlassen, ohne dass eine Aenderung des Zustandes eingetreten wäre.

Fall II. Johann Retzo, Feldscheer, 30 Jahre alt. Klinische Diagnose: Katatonia hallucinatoria.

Patient ist krank seit December 1885. In ein städtisches Krankenhaus seiner Heimath aufgenommen, klagt er über Verfolgungen und Nachstellungen seitens des Personals und der Kranken, die ihm auf der Strasse auflauern, ihm Gift hinstellen, Vorwürfe machen, ihn schimpfen etc. Aufnahme in die Klinik am 1./XII. 1886. Status praesens: Patient ist in hohem Grade ängstlich erregt, zittert, hat Hallucinationen, lässt sich nur mit Mühe zu Antworten bewegen. Nachts Unruhe, Schlaflosigkeit; er hört die verschiedensten Stimmen und glaubt sich verfolgt. Mitte December Entwickelung eines stuporösen Zustandes mit ausgebildeter Flexibilitas cerea. Patient steht tagelang in stereotyper Haltung mit gesenktem Blick, spricht kein Wort, nimmt aber meist freiwillig Nahrung zu sich.

15./I.: Cytisinbehandlung angefangen. 3mal täglich Cyt. nitr. 1—3 Tropfen der 1%igen Lösung pro dosi. Keine Aenderung im Zustande, nur eine leichte Pulsbeschleunigung bis 100. 23./I.: Cyt. nitr. 3mal täglich 4—5 Tropfen 5 Tage hindurch. Während dieser Zeit ist der Patient etwas zugänglicher, antwortet, wenn auch leise, sagt, er habe keine Angst, geht aufgefordert durchs Zimmer, reicht die Hand; Flexibilitas cerea nicht mehr deutlich. Im Laufe des Februars ist der Stupor noch tiefer geworden; Patient reagirt gar nicht auf Fragen, sitzt meist in einer Ecke des Zimmers, erhebt sich aber sofort, wenn der Arzt ins Zimmer tritt. Puls klein, langsam. Beschäftigt man sich länger mit dem Patienten, so bekommt er Pulsbeschleunigung, Dyspnoë und Schweissausbruch am Kopf. Beim Aufrichten des Kopfes immer starrer Widerstand. Beim Oeffnen der Lider flieht der Bulbus nach oben. Nahrungsaufnahme regelmässig, aber gering. Körpergewicht erheblich gesunken. 1./III.: Status idem. 5./III.: 3 mg Cytisin subcutan; 6./III.: 4 mg; 7./III. bis 10./III.: täglich je 7 mg Cytisin subcutan, ohne dass eine Wirkung auf das Allgemeinbefinden hervortritt, obwohl die sphygmographischen Curven nach jeder Injection deutliche Pulsbeschleunigung und Ansteigen der ersten secundären Welle erkennen lassen. 17./III.: Während der klinischen Demonstration vollständige Flexibilitas cerea. Patient ist nicht zum Sprechen zu bewegen, schreibt aber seinen Namen ohne Zögern auf. Neue Cytisininjectionen, täglich 7 mg. 20./III.: Nachlass der Flexibilitas cerea. Die Steifheit der Halsmusculatur ist geschwunden; Patient entblösst selbst den Arm zur Injection. Mit den Injectionen, jetzt à 6 mg, wird fortgefahren. 23./III.: Patient macht mit den Händen und Fingern verzwickte Bewegungen und leistet den Anforderungen des Arztes Folge, spricht aber noch nicht. Er ahmt jetzt oft anderen Patienten nach. 27./III.: Patient beginnt unter fortdauerndem Gebrauch des Cytisins zu sprechen, ist aber noch schwerfällig in seinen Bewegungen. 29./III.: Patient ist ganz munter, erscheint nur noch leicht verwirrt, macht groteske Bewegungen. Ausdrucksweise verschroben. Das bis jetzt regelmässig injicirte Cytisin wird vom 29./III. ab ausgesetzt. Patient erzählt an diesem Tage über seinen stuporösen Zustand, dass er die Hände so steif hielt, weil er sich nicht habe rühren können. Nach den Injectionen sei es ihm stets wenigstens auf eine halbe Stunde klarer geworden.

Im weiteren Verlauf der Krankheit ergab sich das Bestehen von massenhaften Hallucinationen und Verfolgungsideen bei bereits ziemlich weit vorgeschrittener psychischer Schwäche. Entlassen am 19./IV. 1887.

Fall III. Jacob Bringfeldt, 27 Jahre alt, aufgenommen am 27. September 1886. Klinische Diagnose: Melancholie.

Patient ist erblich belastet, krankt seit April 1886. Psychische Depression, Angst, Selbstmordgedanken und Versündigungsideen; schreckliche Träume, unregelmässige Nahrungsaufnahme, Sprachstörungen. Bei der Aufnahme ist die Haltung des Patienten eine schlaffe, der Gesichtsausdruck matt und scheu. Er sitzt still auf seinem Bett, befolgt alle Anordnungen des Arztes richtig, zeigt aber dabei ein scheues Wesen. Nur mit Mühe gelingt es, aus ihm einige Worte herauszulocken. — Eine Opiumkur bleibt ohne wesentliche Wirkung. Allmählige Abnahme des Körpergewichts, Unfähigkeit zu anhaltender Beschäftigung, mehrfache Nahrungsverweigerung, leise zögernde Sprache, schlaffes reactionsloses Wesen, beträchtliche Cyanose.

Patient erhält jetzt Cytisin. nitric. subcutan und zwar vom 22./III. bis zum 10./IV. täglich je 0,005 und vom 10./IV. bis 20./IV. täglich je 0,007. Die Wirkung des Mittels auf den Puls ist jedesmal nachzuweisen, auch scheint die Cyanose geringer zu werden. 21./IV.: Das Mittel wird ausgesetzt, weil Patient sich dagegen zu sträuben beginnt, doch scheint er während des Gebrauches desselben etwas lebhafter geworden zu sein. Er las zuweilen die Zeitung und wurde sogar einmal beim Turnen an den Geräthen betroffen. Das Benehmen bietet sonst keine Aenderung gegen früher, Patient steht bei der Arbeit, ohne zuzugreifen, oder arbeitet wie im Traume.

Fall IV. Frl. S.,[1]) 21 Jahre alt, am 25./III. 1887 wegen einer hysterischen Contractur des rechten Beines und mannigfachen nervösen Beschwerden, Herzklopfen, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Verstopfung u. s. w. in die psychiatrische Klinik aufgenommen. Seit mehreren Jahren leidet Patientin alle 2—3 Monate an heftigen Anfällen rechtsseitiger Kopfschmerzen, die seit dem Herbst 1886 häufiger geworden und in der letzten Zeit sogar mehrmals wöchentlich aufgetreten sind. Dem meist gegen Abend sich entwickelnden Anfalle geht regelmässig sarke Unruhe, Oppressionsgefühl, Schmerz in der Herzgrube, Uebelkeit voraus; eine fleckige Röthe zeigt sich auf der rechten Gesichtshälfte, während die linke Seite blass bleibt, verbreitet sich immer mehr und greift nicht selten sogar bis auf den Arm hinüber; die rechte Temporalis pulsirt stark. Nach 1—2 Stunden beginnt dann unter heftigem, häufig wiederholtem Erbrechen, mit Unruhe, quälender Angst, absoluter Schlaflosigkeit, Lichtscheu und Flimmern vor den Augen der die ganze rechte Schädelhälfte einnehmende Kopfschmerz. Die Dauer des Anfalles beträgt 12—24 Stunden; nach demselben grosse Mattigkeit, starke Erweiterung der rechten Pupille und häufig eine bald vorübergehende Sehstörung auf dem rechten Auge, Undeutlichkeit und Verschwommenheit der Gesichtseindrücke. Als therapeutisch unwirksam hatten sich Coffeïn, salicylsaures Natron und die gewöhnlichen Schlafmittel erwiesen; dagegen hatten Cocaïneinträufelungen ins Auge, sowie Morphiuminjectionen Linderung bewirkt und wurden von der Patientin lebhaft verlangt.

---

[1]) Dies ist der bereits auf p. 82 erwähnte, von Prof. Kräpelin veröffentlichte Fall, welchen ich jedoch der Vollständigkeit wegen hier mit aufführe.

Am 10./IV. wurde nach vergeblicher Anwendung verschiedener anderer Mittel beim Beginne eines Anfalles 0,003 Cytis. nitr. subcutan injicirt. Der Erfolg war überraschend. Im Laufe einer halben Stunde schwanden die Röthung, das Oppressionsgefühl und der Schmerz bis auf einen leichten Kopfdruck; ausserdem gelang es nunmehr, durch 8 g Paraldehyd mehrstündigen Schlaf zu verschaffen. Dasselbe Resultat wurde unter Steigerung der Dosis auf 0,005 im Laufe der folgenden Monate bei jedem der zahlreichen Anfälle mit der grössten Regelmässigkeit erzielt; nur einmal, als das Mittel innerlich genommen und daher vermuthlich ausgebrochen wurde, versagte es ganz. Im Uebrigen erwies es sich am wirksamsten bei möglichst frühzeitiger Anwendung; als es 2mal erst mehrere Stunden nach Beginn der Schmerzen injicirt worden war, trat wohl wesentliche Erleichterung ein, doch dauerte ein leichter Kopfschmerz bis in den folgenden Tag. Schlaf konnte durch Paraldehyd nicht immer erzielt werden. Einmal wurde das Cytisin auch in einem Anfalle linksseitiger, spastischer Migräne angewandt, wie sie sich ganz vereinzelt bei der Patientin einstellten; hier versagte das Mittel nicht nur vollständig, sondern es steigerte nach Angabe der Kranken sogar noch den Schmerz. Unter dem Einflusse einer auf das Allgemeinbefinden gerichteten Behandlung (Massage, allgemeine Faradisation, Bäder, Ueberernährung) wurde neben dem Schwinden der Contractur, Steigen des Körpergewichts u. s. w. nach und nach auch die anfangs 3—4mal wöchentlich auftretende Migräne immer seltener und stellte sich schliesslich nur noch alle 9—10 Tage ein, um stets sofort coupirt zu werden.

Ausser dem Cytisin wurde noch die „Galvanisation des Sympathicus" bei der Patientin versucht. Einmal schien dieselbe von günstiger Wirkung zu sein; ein anderes Mal schwand zwar die rechtsseitige paralytische Migräne, aber nur, um der linksseitigen spastischen Platz zu machen, während ein drittes Mal, als aus Versehen die Kathode statt der Anode an den Unterkieferwinkel gesetzt worden war, der Anfall sich gerade an die Galvanisation anschloss. Da im Uebrigen jene Manipulation völlig wirkungslos blieb, müssen wir hier wohl dem Spiele des Zufalls die Hauptrolle beimessen. Antifebrin (0,5) wurde im August einmal mit gutem Erfolge angewandt. Am 10./IX. trat die Patientin, in jeder Beziehung erheblich gebessert, aus der Klinik aus.

Der günstige Erfolg des Cytisins hat sich, wie man sieht, im vorliegenden Falle mit der Sicherheit eines physiologischen Experimentes eingestellt. Allerdings könnte man mit einer gewissen Berechtigung einwenden, dass bei der hysterischen Grundlage hier möglicher Weise psychischen Einflüssen ein sehr weiter Spielraum zugeschrieben werden müsse. Indessen, abgesehen von der Unwirksamkeit mehrerer anderer der angewandten Mittel, dürfte gegen diese Auffassung die objectiv nachweisbare, sehr deutliche Veränderung des Pulsbildes sprechen, welches die stärkere Spannung der Arterien deutlich erkennen liess. Die ersten drei Krankengeschichten scheinen mir ebenfalls in ganz eindeutiger Weise für das Cytisin zu sprechen, indem bei allen 3 Patienten der Torpor des Gehirns durch das Mittel wenigstens zeitweise gemindert wurde. Wer sehr kritisch zu Werke geht, wird vielleicht sagen, dass diese 3 Fälle noch nichts beweisen; jedenfalls aber wird er wenigstens

zugeben, dass das Mittel hier nichts geschadet hat, was doch auch erst experimentell festgestellt werden musste.

Natürlich giebt es auch viele Krankheiten, wo es weniger nützt, als man hoffen könnte. So wurde es bei einem 18jährigen Epileptiker, welcher beständig einen heissen Kopf hatte und über Congestionen nach der Stirn klagte, in Dosen von 4—7 mg 10 Tage lang ohne jeden Erfolg injicirt. Dasselbe negative Resultat ergab sich bei mehreren Paralytikern. Nichtsdestoweniger empfiehlt es sich, weitere derartige Versuche anzustellen.

Neuerdings ist das Cytisin von Prévost und Binet als centralwirkendes Brechmittel empfohlen worden. Darin bin ich jedoch mit diesen Autoren nicht einverstanden. Ein Emeticum ist meiner Ansicht nach nur dann gut und brauchbar, wenn es in eben wirksamer Dose nur Erbrechen hervorruft. Mit Cytisin ist dies aber nicht der Fall. Selbst so kleine Dosen wie 1 mg, die noch lange nicht im Stande sind, Erbrechen hervorzurufen, bewirken schon eine hochgradige Blutdrucksteigerung, die jedenfalls gar nicht beim Brechacte wünschenswerth ist, wo der Blutdruck schon so wie so steigt.

Ebenso kann ich das Mittel nur mit Vorsicht als Diureticum empfehlen; auch dürfte seine Wirkung in dieser Hinsicht nur eine sehr transitorische sein. Ob das Mittel in der Geburtshülfe als wehenerregendes Agens anwendbar ist, muss erst noch festgestellt werden. Die Maximaldosis ist von Prof. Kräpelin für Menschen auf 0,010 Cytis. nitr. subcutan festgestellt worden. Man beginne aber stets mit einer 10 mal kleineren Dose. 0,003—0,005 genügen meist, um die Erscheinungen, auf die es ankommt, hervorzurufen.

D. Toxikologischer Theil.

Die Wirkung des Cytisins erstreckt sich auf sämmtliche Thierarten. Nach meinen Untersuchungen sterben Hunde, Katzen, Hühner, Kaninchen, Tauben, Sperlinge, Ratten (schwarze und weisse), Ziegen, Meerschweinchen, Frösche, Blutegel, Bandwürmer, Schnecken unter den im pharmakologischen Theil meiner Arbeit geschilderten Symptomen, sobald man ihnen die für sie passende Dosis direct ins Blut oder hypodermatisch injicirt. Per os kann man nur diejenigen Thiere vergiften, die nicht erbrechen; bei den andern wird die Giftmasse ausgeworfen und der zurückbleibende, unberechenbare Rest genügt meist nicht zur Herbeiführung des Todes. So habe ich bei einer Katze per os nur die Wirkung des Cytisins als Emeticum zu sehen bekommen, trotzdem dass ich durch die Magensonde 75 mg eingeführt hatte, eine Dosis, die subcutan ca. 10 Katzen tödten könnte. Bei denjenigen Thieren, die nicht erbrechen, ist die tödtliche Dosis bei der Darreichung per os ebenfalls bedeutend grösser als subcutan. Ein Meerschweinchen stirbt schon bei 15 mg subcutan, während es per os 40 ohne jegliche Einwirkung verträgt, bei 45 leichte Vergiftungssymptome zeigt und erst bei 50 mg stirbt. Die Ursache dieses so grossen Unterschiedes der Dosis letalis per os und subcutan liegt wahrscheinlich wie beim Curare in der raschen Ausscheidung des Giftes. Es wird rascher aus-

geschieden, als es zur Resorption gelangt, auf diese Weise kommt es, dass eine tödtliche Dosis mit einem Male im Blute nicht vorhanden ist. Nur eine Thierklasse fand ich, die im Cytisin, auch in den stärksten Lösungen leben können, es sind Ascariden; sie scheinen gegen das Gift immun zu sein. Ob sie bei Einspritzung desselben sterben, weiss ich nicht.

Den Thierklassen nach zeigen bei subcutaner Application die Fleischfresser für Cytisin die grösste Empfindlichkeit; die Pflanzenfresser vertragen mehr. Die grösste Empfindlichkeit besitzen diejenigen Säugethiere, welche leicht erbrechen, also Katzen, Hunde; ihnen reihen sich die Tauben an; dagegen vertragen die Nagethiere, wie Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen mehr. Am meisten eclatant ist die Widerstandsfähigkeit der Ziege; ich konnte z. B. erst nach Injection von 0,375 Cyt. nitr. eine junge Ziege von 3440 g vergiften, also mit einer Dosis, die für ca. 40 Katzen ausreichend gewesen wäre. Bei allen Thierklassen fand ich die letale Dosis kleiner, als Marmé sie angiebt; ich kann dies nur der Güte und Reinheit des Präparates, welches mir zu Gebote stand, zuschreiben. Das Nähere über die letalen Dosen bei subcutaner Application zeigt folgende Tabelle, zu welcher die Zahlen für das freie Alkaloid nicht durch Versuche sondern durch Rechnung gefunden wurden.

	Thierspecies.	Cyt. nitric.	Cyt. purum.
Die tödtliche Dosis beträgt, in Milligrammen ausgedrückt, pro Kilogramm Thier für	Hunde	4	3
	Katzen	3	2
	weisse Ratten	20	13
	Meerschweinchen	37	25
	Ziegen	109	73
	Hühner	10	7
	Tauben	13	9
	Frösche	25	17
	Schnecken	∞	∞

Die Unempfindlichkeit der Schnecken gegen Cytisin kann uns nicht wundern, wenn wir bedenken, dass sie auch gegen das dem Cytisin so nahe stehende Strychnin ganz unempfindlich sind. Dass die Ziege gegen Nervengifte sehr wenig empfindlich ist, ist längst bekannt. Bei der Injection in die Vene sind bei Säugethieren kleinere Mengen erforderlich; so vergiftete Kobert einen Hund von 5600 g mit einer Injection von 16 mg Cyt. nitr. in die Vena dorsalis pedis und sah das Thier unter Krämpfen sterben. Nach Marmé soll die Qualität der Vene von Wichtigkeit sein, er behauptet, was ja leicht verständlich ist, dass eine Injection in die Vena jugularis kleinere Mengen erfordert als in die Vena dorsalis pedis. Bei der Injection in den Magen kann, wie Dougall[1]) gezeigt hat, bei Anwendung von getrockneten Schoten oder extractförmiger Präparate statt des reinen Alkaloides die Ausscheidung durch den Harn so schnell vor sich gehen, dass sie mit der hier langsamen Resorption gleichen Schritt geht, so dass bei Kaninchen z. B. gar keine Symptome eintreten, falls man nur eben wirksame Dosen anwendet.

[1]) Glasgow med. Journ. 1870, Aug., p. 496.

Blutegel sterben nach Injection von 5 mg Cytisin nach einer Stunde; in eine Lösung von 1 : 1000 Cytisin gesetzt, sterben sie erst am 3. Tage.

Bemerkt sei hier, dass die für die Warmblüter angegebene Dosis nur für erwachsene Thiere ihre Geltung hat. Interessant ist nämlich die Thatsache, dass die Widerstandsfähigkeit gegen Cytisin sich innerhalb gewisser Grenzen umgekehrt proportional dem Alter des Versuchsthieres verhält, d. h. je jünger das Thier ist, eine desto grössere Giftdose verträgt es. Eine derartige Beobachtung ist zuerst von F. A. Falck[1]) für Strychnin bei Kaninchen gemacht worden. Die Erklärung dieser Thatsache ist nach diesem Autor in einer in physiologischer und vielleicht auch anatomischer Beziehung unvollständigen Entwickelung der Ganglien des Centralnervensystems bei ganz jungen Thieren zu suchen. Ich constatirte dieses Verhalten sowohl für Katzen als für Hunde. Die Resultate der 29 Experimente, die ich bezüglich dieser Frage angestellt habe, führe ich in tabellarischer Zusammenstellung hier an. Die Dosen bedeuten Milligramme des salpetersauren Salzes.

Species.	Alter.	Dosis pro Kilo.
Katzen	2 Tage bis 2 Wochen	22
	2 Wochen bis 4 Wochen	14
	4 Wochen bis 6 Wochen	7
	Alte Thiere	3
Hunde	24 Stunden	12
	2 Wochen bis 4 Wochen	8
	Alte Thiere	4

Also auch in der relativen Unempfindlichkeit der neugeborenen Thiere gegen das Gift verhält sich das Cytisin ähnlich wie Strychnin.

An Menschen sind nach Marmé's Angabe im Ganzen 52 Vergiftungsfälle beobachtet worden. Mir ist es gelungen, 131 Fälle aus der mir zu Gebote stehenden Litteratur zusammenzustellen; ich führe sie in äusserster Kürze am Ende dieses Abschnittes an. Sie betreffen meistentheils Kinder, welche die Samen des Goldregens mit Erbsen verwechselten. Die Aehnlichkeit der Blüthen mit denen der Robinia pseudoacacia ist nicht nur für Kinder Vergiftungsursache gewesen; in den Krankengeschichten finden wir nämlich angeführt, dass gelegentlich Köchinnen die Blüthen von Cytisus Laburnum statt der von Robinia pseudoacacia bei Zubereitung der Speisen benutzt haben. Die Dosis anlangend ist zu merken, dass schon sehr kleine Mengen der Drogue ausreichen, um bedrohliche Erscheinungen hervorzurufen. So ist ein Vergiftungsfall bekannt, wo mehrere Menschen, nachdem sie Brod aus einer Mühle gegessen hatten, in welcher früher Cytisus Laburnum zum Zweck chemischer Untersuchung gemahlen wurde, stark erkrankten, obwohl die Steine der Mühle beim Wechsel des Verarbeitungsmaterials gereinigt worden waren und also nur kleine Giftmengen ins Mehl über-

[1]) F. A. Falck, Pflüger's Arch., Bd. 34, 1888.

gegangen sein konnten. Dazu stimmt, dass man nach Rosenthal[1]) in Dalmatien, wo Cytisus Weldeni einheimisch ist, nicht selten die Beobachtung gemacht hat, dass nach Genuss der Milch von mit dieser Pflanze gefütterten Ziegen ein heftiger Kopfschmerz entstand. Da nämlich die Hauptmenge des Cytisins in den Harn übergeht, so können in der Milch nur Spuren enthalten sein. Nach Endlicher[2]) ruft schon der Geruch von Cytisus ramentaceus Sieb. Kopfschwindel hervor; doch dürfte dies wohl Uebertreibung sein.

Die Symptome der Cytisinvergiftung bei Menschen bestehen in Folgendem. Nausea und Erbrechen leiten constant die Vergiftungserscheinungen ein; in diesem Umstande ist der Grund zu suchen, warum der Tod, auch bei stärkeren Giftdosen, so selten eintritt. Nach Marmé sind nur 3 Todesfälle bekannt. Das Erbrechen wird von Schmerzen im Abdomen und Epigastrium begleitet; diese dauern manchmal einen Monat an. Convulsionen, Anästhesie, Cyanose der Lippen, Coma, manchmal auch Tetanus gesellen sich in schwereren Vergiftungsfällen hinzu. Ueber Diarrhöe weichen die Angaben der Autoren von einander ab. Weelhouse, Christison, Polak, Popham wollen fast bei jeder Cytisinvergiftung dieselbe beobachtet haben. Letztgenannter Autor z. B. constatirte bei 9 Personen von 10, die zu gleicher Zeit vergiftet waren, acute Gastroënteritis mit choleriformen Symptomen. Die Section ergab eine diffuse Entzündung des Intestinaltractus. Gray dagegen behauptet, auf einige Thierversuche sich stützend, dass wenn Darmentzündung bei Cytisinvergiftung vorkomme, dieselbe nicht durch Cytisin verursacht sei. Die Section ergab ausser der oben citirten Entzündung des Darmes in den andern Fällen eine vollständige Integrität aller Organe.

Der erste therapeutische Eingriff bei etwaiger Cytisinvergiftung würde die Herausbeförderung der genossenen Substanz aus dem Magen sein. Das thut das Gift gewöhnlich selbst. Falls das Erbrechen ausbleiben sollte, so ist jedes Emeticum durch die Magenpumpe zu ersetzen, sie erspart den so wie so stark angegriffenen Patienten die unnütze Qual. Die Respirationslähmung ist durch die künstliche Athmung zu beseitigen, diese letztere ist in solchen Fällen um so mehr zu empfehlen, da sie von kurzer Dauer zu sein braucht, weil das Gift rasch aus dem Organismus ausgeschieden wird.

Ich lasse nach diesen einleitenden Bemerkungen die Krankengeschichten folgen.

1857. 2 Personen.

Ueber einen Fall der Vergiftung mit der Wurzel von Cytisus Laburnum berichtet Leonard Sedgewick[3]) in Med. Tim. and Gaz. Jan. 3. 1857. Ein Knabe von 8 Jahren ass im September 1848 Nach-

[1]) Rosenthal, Heil-, Nutz- und Giftpflanzen aller Länder. Erlangen 1862. p. 987. Ueber denselben Gegenstand findet sich eine auf den Botaniker Reissek zurückgeführte Angabe in Virchow-Hirsch, Jahresber. 1868, I, p. 367. Danach sollen aber auch die Ziegen Krankheitserscheinungen zeigen.

[2]) Citirt bei L. Hahn, ohne genauere Angabe der Quelle.

[3]) Schmidt's Jahrbücher der in- u. ausländ. ges. Med., Bd. 94, 1857, p. 28.

mittags 4 Uhr ein Stück der Wurzel, die er für Süssholz hielt; er wurde 5/4 Stunden darauf von Erbrechen, grosser Mattigkeit und Schwindel, der ihn am Gehen hinderte, befallen. Um 5 1/2 Uhr, als S. den Patienten sah, war letzterer äusserst matt, das Gesicht blass; Augen glanzlos; Haut kalt; Puls etwas beschleunigt, sehr schwach; Zunge rein, feucht, nicht roth, Schwindel und Ohnmachtserscheinungen waren vorhanden. Mehrmals wurde ein hellbraunes Fluidum erbrochen, in welchem klebrige, faserige Massen schwammen. Sinnesorgane nicht afficirt, kein Kopfweh, keine Convulsionen, keine beschleunigte Respiration, kein Schmerz im Unterleibe. Wiederholte Dosen von Brechweinstein riefen ergiebiges Erbrechen hervor. Da der Puls nach der Entleerung des Giftes noch schwach blieb, so erhielt der Patient sal volatile und war um 7 Uhr hergestellt.

Die Schwester des Knaben, 10 Jahre alt, hatte wenigstens 3mal mehr von der Wurzel genossen als ihr Bruder, und es traten alle obigen Symptome weit stärker hervor. Aber auch bei ihr waren keine Krämpfe oder Kopfweh, wohl aber etwas Schmerz im Hypogastrium, Erweiterung der Pupillen und Betäubung vorhanden. Die Behandlung war dieselbe; das Kind war am folgenden Morgen wieder hergestellt.

1859. 6 Personen.

Lesage Picon[1]) (Revue thér. du Midi. T. XIII, p. 396, 1859) beobachtete bei 6 Personen, welche statt der von Manchen als Delicatesse angesehenen gebackenen Akazienblüthen (Robinia pseudoacacia) die Blumen von Cytisus Laburnum in derselben Zubereitung genossen hatten, heftiges Erbrechen und Durchfall, jedoch ohne weitere Folgen.

1863. 10 Personen.

J. Popham[2]) berichtet im Dubl. med. Journ. 1863, Febr., p. 248, über eine Vergiftung durch Laburnumsamen. Von 10 Knaben, welche von dem Samen gegessen, kamen 9 mit Gastritis davon; ein 6jähriger Knabe, der mehr genossen hatte, als die anderen, bekam Schwindel, Kopfschmerz, Trockenheit, Hitze, Gefühl von Constriction der Kehle, heftige Magenschmerzen, später Nausea und Erbrechen dunkler Massen. Im Spital fand man die Magenschmerzen fortdauernd, Gesicht blass, Gesichtsausdruck ängstlich, Temperatur normal, Puls beschleunigt, Respiration mühsam, dabei heftige Erregungen, convulsivisches Zucken der Gesichtsmuskeln, stark erweiterte, gegen Licht weniger reagirende Pupillen. (Emeticum, warme Tücher auf Epigastrium und Extremitäten, Clysma, schwarzer Kaffee.) Nach Aufhören der Schmerzen, zwei Stunden später, Narcose, langsames, stertoröses Athmen. Aufgewacht, antwortet er unzusammenhängend und fällt bald wieder in Stupor. Stimulantia äusserlich und innerlich. Herstellung am anderen Morgen, nachdem der Stupor ruhigem Schlafe gewichen war, bis auf Blässe und Schwäche.

---

[1]) Ibid., Bd. 104, 1859, p. 306.

[2]) Canstatt's Jahresber. über die Fortschritte der ges. Med. aller Länder im Jahre 1863. Bd. V, Heilmittellehre, p. 114.

1867. 2 Personen.

Von G. Fischer[1]) (Schuchardt's Zeitschrift für prakt. Heilkunde, Heft 5, p. 408) erhalten wir Mittheilung über die Intoxication zweier Knaben in dem Alter von 2½ und 4½ Jahren, die von den ihnen zum Spielen gereichten Schoten von Goldregen eine unbestimmte Quantität genossen hatten. Nach ½ Stunde trat bei dem 2½jährigen Kinde „Taumeln" des Kopfes, Geschlossensein der Augen, ungemeine Blässe des Gesichts und bläuliche Färbung der Lippen ein, dabei waren Gesicht und Extremitäten kühl. Die Mutter gab ihm schwarzen Kaffee, wonach es einmal erbrach und einschlief. Der ältere litt schon nach ¼ Stunde an Kopf- und Leibschmerzen, Müdigkeit und Unfähigkeit zu gehen. Es erfolgte 4mal Erbrechen. Nun wurde ihm schwarzer Kaffee gereicht, worauf er einschlief. Die Genesung trat rasch nach Inf. sennae comp. ein, doch blieb noch etwas Blässe und Schlaffheit, sowie Mangel an Appetit zurück.

1868. 16 Personen.

James Graham[2]) (Medical Press and Circular 1868, 29. July) behandelte in Cashel Workhouse 16 Mädchen im Alter von 2—9 Jahren, welche Samen von Cyt. Lab. gegessen hatten und welche nach Anwendung von Brechmitteln und Liq. ammon. arom. (in einzelnen Fällen) sämmtlich genasen. Die beobachteten Erscheinungen waren: Erbrechen, Angst, beschleunigter und kleiner Puls, Schmerzen im Epigastrium, Zucken der Gesichtsmuskeln, Augenverdrehen, Kühle der Haut, Neigung zu Schlaf und Stupor, Symptome, die aber nicht sämmtlich bei allen Vergifteten vorkamen.

1868. 1 Person.

Eine Vergiftung durch Cytisusblüthen beobachtete J. E. Polak[3]) (Wiener med. Presse 1868, Nr. 9, p. 218) in Teheran, wo ein von ihm als Diureticum verordnetes Decoct von Cytisusblüthen Erbrechen, Durchfall, Kühle der Extremitäten, Collapsus, Agitation und Verengerung der Pupillen bei einem hydropischen Kinde hervorrief, das indess durch diese Kur von seiner Wassersucht fast ganz befreit wurde.

1868. 1 Person.

Ein Todesfall in Yorkshire[4]), der einen 6jährigen Knaben betrifft, welcher Nachmittags Zweige eines Goldregenbaumes mit den

---

[1]) Jahresber. über die Fortschritte der Pharmakognosie, Pharmacie u. Toxikologie, herausg. von Wiggers u. A. Husemann, 2. Jahrgang, 1867, p. 539.

[2]) Jahresber. über die Leistungen u. Fortschr. in der ges. Med., herausg. von R. Virchow u. A. Hirsch, III. Jahrgang, Bericht über das Jahr 1868, Bd. 1, p. 367. Berlin 1869.

[3]) Ibid. p. 367.

[4]) Ibid. p. 367. Ein weiterer daselbst angedeuteter Fall, welcher sich Lancet 1868, 11. Jan., p. 55, u. Pharm. Journ. 1868, Febr., p. 395, finden soll, war mir nicht zugängig.

Zähnen abgeschält hatte und um Mitternacht unter Schmerzen im Epigastrium und Uebelkeit erkrankte, dann mehrere Anfälle von Erbrechen nicht sehr reichlicher, dünner und schaumiger Massen bekam, dazwischen unruhig schlief, bis er gegen 5 Uhr, wo er zwar sehr schwach, aber vollständig bei Besinnung war und vernünftig sprach, starb, wird von John Wilson (Lancet 1868, 18. Jan., p. 86) berichtet, der 1/2 Stunde nach dem Tode die Todtenstarre beginnend, den Bauch aufgetrieben und die Pupillen erweitert fand. Später bei der Section constatirte er eine hochgradige Entzündung des Dünndarms und des Mesenteriums bei normalem Verhalten aller Bauch- und Brusteingeweide; ausgesprochene Hirnhyperämie war nicht vorhanden.

1868. 14 Personen.

Eine Vergiftung von 14 Personen mit Cytisusblüthen beobachtete Rouge[1]) in Lausanne. Dieselben hatten von einem Gebäck gegessen, zu dessen Bereitung anstatt der Blüthen von Robinia pseudoacacia Goldregenblüthen verwendet wurden. Nur bei einer Person traten die Symptome in sehr unbedeutender Weise auf, bei den übrigen, wo sie sich in 1/4—2 1/2 Stunden, in einem Fall nach 6 Stunden zeigten, bestanden sie — von 3 Kranken abgesehen, die gleich nach der Mahlzeit etwas Excitation und Lustigkeit bekamen — in allgemeinem Unwohlsein, Schwindel, Uebelkeit, grosser Schwäche in den Beinen, kalten Schweissen, Erbrechen (bei 3 fehlend) und Schlaflosigkeit. In 3 Fällen war die letztere von Hallucinationen, in einem Fall von Delirien begleitet; bei zwei Personen trat Diarrhöe ein.

1870. 1 Person.

C. G. Wheelhouse[2]) macht im Brit. med. Journ. 1870, Jan. 22, p. 79 Mittheilung über eine Vergiftung durch Cyt. Lab., die einen tödtlichen Ausgang hatte. Ein 5 1/2jähriges Mädchen scheint zu zwei getrennten Zeiten unreife Schoten gekaut und gegessen zu haben. Nach dem erstmaligen Genusse stellten sich Uebelsein, Schmerzen in der Herzgrube und im Leibe ein, nach dem zweiten Male aber sind ausser den genannten Symptomen noch Kopfweh, Pupillenerweiterung, Kälte der Beine, grosse Unruhe und Reizbarkeit eingetreten, und es kam trotz der ärztlichen Hülfe am folgenden Tage zu einem soporösen Zustande bei fortdauerndem Erbrechen, Purgiren und kleinem, schwachem Pulse. Obgleich sich nach einigen Tagen die gastrischen Erscheinungen verloren, trat am 9. Tage der Tod ein.

1870. 1 Person.

In demselben Jahre theilte Thomas Tynley[3]) (Lancet, Aug. 6) einen Fall mit, wo ein 18jähriges Mädchen 2—3 Stunden lang ein

---

[1]) Journal de Pharmacie et de Chimie par Dr. Vigla et Niclès. Paris, V. Masson et fils 1868, I, p. 467; Rev. méd. franç. et étrang., 15. Febr. 1868, p. 191.
[2]) Wigger's u. Husemann's Jahresber. etc., 5. Jahrgang, 1870, p. 618.
[3]) Ibid.

fingerdickes, 2—3 Zoll langes Stück eines Goldregenzweiges, ausserdem noch einige Blumen gekaut hatte und danach an Magenkrampf, Uebelkeit, Durst und Vomituritionen erkrankt war. Auch stellte sich grosse Schwäche ein, während Erbrechen und Durchfälle fehlten. Der Fall endigte in 8 Tagen mit Genesung.

1871. 1 Person.

Eine leichte und ohne medicamentöse Behandlung günstig verlaufende Vergiftung mit Goldregensamen, von denen ein 4jähriger Knabe angeblich 10 Stück gegessen hatte, beschreibt Henry Wilson[1]) im Lancet 1871, Sept. 16, p. 396. Die Intoxicationserscheinungen debütirten in einer Stunde mit wiederholtem Erbrechen; eine Stunde später traten Schlafsucht und leichte Convulsionen ein, welche letztere nach kurzer Zeit spontan schwanden; ausserdem wurden leichte Pupillenerweiterung und etwas Kühle der Extremitäten beobachtet. Auf die Schlummersucht, aus welcher jedoch der Patient ohne Mühe auf Momente zu erwecken war, folgte bald ruhiger Schlaf und völlige Wiederherstellung.

1873. 3 Personen.

Hinckeldeyn[2]) berichtet (Deutsche Klinik Bd. 27, p. 252) über eine bei Lübeck vorgekommene Vergiftung von drei Knaben, welche am Wege einen Strauch mit überwinterten Schoten und wahrscheinlich auch reifen Samen von Cyt. Lab. gefunden und von den Schoten und Samen genossen hatten. Zwei Knaben von 5 Jahren verfielen in Krämpfe; dann folgte heftiges Erbrechen, mit welchem bei dem einen sogar Blut ausgeworfen wurde; unter Bewusstlosigkeit starben sie in ¾—1 Stunde. Hinckeldeyn fand bei der Section keine Spur von Entzündung im Magen und Darm, aber bei einem der Knaben war offenbar in Folge des heftigen Erbrechens, bei stark gefülltem Magen, eine Ruptur des letzteren eingetreten, durch welche ein Austritt der Magencontenta in die Bauchhöhle stattgefunden hatte (?). In dem Mageninhalt fanden sich Cytisushülsen vor. Der dritte Knabe von 3½ Jahren, welcher weniger genossen hatte, kam mit Erbrechen davon.

1875. 5 Personen.

Ueber die Vergiftung einer aus 5 Personen bestehenden Familie in Rouen durch die Blüthen des Cyt. Lab. theilt M. J. Clonet[3]) im Mouvement méd. Jahrg. 1875, Nr. 28, sowie in Gaz. hebdom. de méd. 1875, Nr. 17, p. 737 Folgendes mit. Die Blüthen waren anstatt Acacienblüthen zum Aromatisiren eines Gebäckes benutzt worden. Nach Genuss des letzteren stellten sich bei 3, später noch bei 2 Personen Unwohlsein, Erbrechen, Vertigo ein; kalte Schweisse und kaltes Fieber

---

[1]) Ibid., 6. Jahrgang, 1871, p. 566.
[2]) Ibid., 8. Jahrgang, 1873, p. 591.
[3]) Jahresber. über die Fortschritte der Pharmakognosie, Pharmacie u. Toxikologie von G. Dragendorff, 10. Jahrgang, 1875, p. 498.

folgten. Das Gesicht wurde blass, die Respiration beschleunigt, der Gesichtsausdruck schmerzvoll, von Zeit zu Zeit durch spasmodische Muskelcontractionen entstellt. Am Abend erfolgte vorübergehend Mattigkeit und Somnolenz, während der Nacht aber waren die Patienten, bei denen übrigens die Symptome nicht gleich heftig auftraten, schlaflos. Bei einem der Patienten dauerte das Erbrechen 12 Stunden, bei anderen nur kurze Zeit, bei letzteren waren aber die übrigen Symptome heftiger. Auch die Wirkung auf den Darm war bei den verschiedenen Patienten ungleich. Asphyxie wurde bei keinem beobachtet. Clonet meint, dass in Summa gegen 8 g frischer Goldregenblüthen zu dem Kuchen verbraucht waren.

1875. 58 Personen.

Ueber eine Massenvergiftung mit Cyt. Lab. berichtet das Pharm. Journ. and Transact.[1]) Ser. III, Vol. 6, Nr. 275, p. 275 (aus dem Brit. med. Journ.). 58 Knaben hatten am frühen Morgen von den Wurzeln eines alten, Tags vorher abgehackten Goldregenbaums gekaut, in der Meinung, es sei Süssholz. Bald stellten sich bei allen Symptome narcotischer Vergiftung ein, je nach den genossenen Mengen: Schläfrigkeit bis zu vollständigem Stupor. Keiner klagte über Brennen im Munde, Schlunde oder Magen. Als sie ins Krankenhaus aufgenommen wurden, war ihr Gesicht blass und kalt, der Gang schwankend, die Pupillen etwas erweitert. Auf Verordnung von Vallance erhielten sie sogleich Senf und Wasser in brechenerregenden Dosen, in schwereren Fällen Zinksulfat und Ipecacuanha; während des Erbrechens schienen einige umsinken zu wollen, andere schliefen ein. Zwei starke und kräftige, 13 Jahre alte und besonders schwer leidende Knaben wurden nach heftigem Vomiren bewusstlos, machten seltsam wiegende Bewegungen mit den Armen und warfen dann und wann die Beine abwechselnd convulsivisch in die Höhe; die Pupillen waren ungleichmässig erweitert und einer hatte schwachen Schaum vor dem Munde. Nachdem sie im Freien auf- und abgeführt worden waren, kalte Douchen und starken Kaffee etc. erhalten, schliefen sie ein, 10 Stunden nach der Vergiftung. Sorgfältige Nachforschungen ergaben, dass diese beiden Knaben höchstens 15 g Wurzel zu sich genommen haben konnten. Alle Patienten erholten sich bald und zeigten am nächsten Tage kaum noch Spuren von Unwohlsein.

Vallance hält eine nähere Erforschung der therapeutischen Wirkung der Laburnumwurzel für wünschenswerth; sie zeigte keinerlei „scharfe", wohl aber ausgesprochene narcotische Wirkungen in allen oben angeführten Fällen.

1875. 4 Personen.

John W. Martin[2]) berichtet im Med. Press and Circular 1875, Oct. 27, p. 34 über eine Vergiftung von 2 Kindern und einem Erwachsenen durch unreife Goldregenhülsen, wovon die Kinder 2, der

[1]) Ibid., p. 498.
[2]) Virchow-Hirsch, Jahresber. 1875, I, p. 523.

Erwachsene 3—4 genossen hatte. Die Symptome bestanden in Nausea, Erbrechen, heftigen Leibschmerzen, Kopfweh, Pulsverminderung. Nach Entleerung des Magens und Darms trat Besserung ein, nur hielt noch mehrere Tage lang Schwäche an.

Dieselben Symptome mit besonders stark ausgesprochener Pulsverlangsamung und Muskelschwäche beobachtete Martin auch bei einem 4jährigen Knaben nach 3—4 unreifen Hülsen.

1876. 2 Personen.

Eine Vergiftung durch die Samen des Goldregens wird von Dr. F. Sabarth[1]) (Gesundheit I, 1876, Nr. 16, p. 243) beschrieben. Ein 4jähriges Mädchen kam um 11½ Uhr Vormittags von einem Besuch im Garten einer Freundin, wo sie mit letzterer mit Goldregen gespielt und einige Körner gegessen hatte, lustig und anscheinend gesund nach Hause. Kaum hatte sie jedoch den ersten Bissen eines Butterbrodes im Munde, als sie zu schwanken begann, sich beim Gehen anhalten musste, über Uebelkeit klagte und sehr bald auch heftig erbrach, wobei jedoch keine Samen entleert wurden. Gleichzeitig erfolgte Stuhlgang unter gelindem Leibweh; die Pupillen waren sehr bedeutend erweitert, die Augen meistentheils geschlossen. Mit leichenbleicher Gesichtsfarbe und bläulichen Lippen lag die Kleine schlafend im Bett; ihre Ruhe wurde nur durch das in halbstündigen Pausen auftretende Erbrechen unterbrochen. Die Extremitäten waren schwach und kühl; Schmerz war nicht vorhanden, der Puls völlig normal. So verlief der Nachmittag und Abend; Stuhlentleerung trat nicht mehr ein und die Nacht war ruhig. Am nächsten Tage hatte sich das Kind bis auf gelinde, mit Reactionslosigkeit der Iris verbundene Mydriasis, Blässe, Mattigkeit und fast gänzlichen Mangel der Esslust wieder erholt. Erst nach 2 Wochen trat völlige Genesung ein. Bei der Freundin der Patientin trat die Intoxication weit stürmischer auf. Besonders heftig war die Diarrhöe; beim Erbrechen wurden die verzehrten Körner wieder entleert.

1877. 1 Person.

Einen Fall von Vergiftung durch Cytisus mit Ausscheidung von grasgrünem Harn bei einem 4 Jahre alten Knaben theilt Dr. E. Bull[2]) mit (Norsk Mag. for Laegevidensk. 3. R., VII, 9. Forh., S. 120, 1877). Der Knabe war plötzlich heftig erkrankt mit Erbrechen, Magenschmerzen und Collaps. Diarrhöe war nicht vorhanden, aber Tenesmus und Erection. Nach einigen Stunden liess der Knabe 300 g klaren, grasgrünen Harn und danach befand er sich mit einem Male wieder wohl; der kurze Zeit danach abgegangene Harn hatte natürliches Aussehen. Bei genauer Nachforschung ergab sich, dass der Knabe beim Spazierengehen an der Rinde einer Ruthe gekaut hatte, bis er ganz grün um den Mund geworden war. Der Zweig stammte entweder von

---

[1]) Schmidt's Jahrbücher der in- u. ausländ. ges. Med., Jahrgang 1876, Bd. 172, p. 15.

[2]) Schmidt's Jahrbücher, Jahrgang 1877, Bd. 176, p. 221.

Cytisus Laburnum (der indessen in der Umgegend von Christiania sehr selten angetroffen wird), oder am wahrscheinlichsten von Cytisus alpinus (der sehr häufig dort vorkommt).

Besonders bemerkenswerth ist dieser Fall durch die Färbung des Harns und durch die rasche und, wie es scheint, vollständige Ausscheidung des Giftes durch den Harn.

1877. 2 Personen.

Ueber zwei Vergiftungen durch die unreifen Früchte des Cyt. Lab. berichtet Perle [1]) in der Berlin. klin. Wochenschr. Jahrg. 14, Nr. 15, p. 204. Die Menge der Früchte, welche von den beiden, resp. 4 und 3 Jahre alten Patientinnen genossen waren, liess sich nicht ermitteln. Beide Mädchen lagen ca. 1/2 Stunde, nachdem sie das Gift zu sich genommen hatten, mit auf die Brust herabgesenktem Kopf, halbgeschlossenen Augenlidern, schlaffen Extremitäten da. Muskelcontractionen wurden nicht bemerkt; die Gesichtshaut war livid gefärbt, kalt, schweissig, die Lippen geöffnet, die Schleimhaut derselben, sowie der Mundhöhle trockener als gewöhnlich, die Pupillen dilatirt, das Sensorium benommen, die Pulsfrequenz verringert, der Puls unrhythmisch und klein, die Körpertemperatur war subnormal (36,8 und 36,6), die Respiration oberflächlich, aber nicht verlangsamt. Eines der Kinder erbrach spontan, das andere nach Darreichung von Ipecacuanha. Zur Bekämpfung des weit vorgeschrittenen Collapsus wurden Excitantia (Portwein, Wärmflaschen, kalte Compressen auf den Kopf, Riechmittel) angewendet, welche bei der einen rascher, bei der zweiten Patientin langsamer den Sopor verminderten, Vermehrung der Pulsthätigkeit, Schweiss und ruhigen Schlaf bewirkten. In beiden Fällen trat Genesung ein.

1880. 1 Person.

In den Mittheilungen aus der gerichtsärztlichen Praxis aus dem Physikate Ringköbing [2]) im Jahre 1880 von Physikus Dr. Erik Holst (Hosp.-Tidende 2. R., VIII, 11, 1881) finden wir einen Bericht über einen Vergiftungsfall durch Goldregenblüthen. Ein 5 Jahre alter Knabe, der an den Blumen gesogen hatte, bekam Erbrechen, Diarrhöe mit Blutbeimischung und blutigem Harne und Krämpfe und starb, ohne dass ärztliche Hülfe gesucht worden war, nach 24 Stunden. In den Ausleerungen hatten sich keine Goldregenblüthen oder Theile davon gefunden.

Wir sehen aus dieser Zusammenstellung, dass bereits in 131 Fällen Vergiftungen durch Cytisus und zwar fast ausnahmslos Cyt. Lab. vorgekommen sind. Die giftigen Theile waren Blüthen, Schoten, Samen, Rinde, Zweige und Wurzel. Im Allgemeinen dürfte die Prognose günstig zu stellen sein. Den Symptomen nach stimmen diese Fälle mit den Beobachtungen an Thieren gut überein, so dass ich zur Erklärung derselben nichts zuzufügen brauche.

[1]) Pharmaceut. Jahresber., 12. Jahrgang, 1877, p. 576.
[2]) Schmidt's Jahrbücher, Jahrgang 1881, Bd. 190, p. 187.

III.

Vergleichende Versuche über die giftige Wirkung der Gallensäuren.

Von

David Rywosch aus Witebsk in Weissrussland.

Nachstehendes ist ein Auszug aus einer von Prof. Kobert gestellten und von der medicinischen Facultät zu Dorpat im December 1887 mit der goldenen Medaille gekrönten Preisschrift. Ich möchte zunächst nur einige Kapitel dieser Schrift hier zur Veröffentlichung bringen, da ich über die anderen weiter zu arbeiten im Begriffe bin.

I. Historisches.

Von den ersten Anfängen des medicinischen Wissens bis in die ersten Decennien unseres Jahrhunderts galt fast ausnahmslos die Anhäufung der Galle im Blute, unabhängig davon, welcher Ansicht man in Bezug auf die Entstehung und das Wesen derselben auch war, als Ursache vieler Störungen, d. h. man schrieb der Galle eine toxische Wirkung zu.

So nimmt Hippokrates vier Grundflüssigkeiten im Körper an: 1. Blut, 2. Schleim, 3. gelbe Galle und 4. schwarze Galle. Durch Uebermass, Mangel oder Stockungen der letzteren zwei entstehen Verderbnisse der Säfte, und diese bedingen zahllose Krankheiten.

Galen theilte die Krankheiten nach ihrem anatomischen Substrat in Krankheiten der Gewebe, der Organe und der Elementarsubstanzen, d. h. des Blutes, des Schleimes, der gelben Galle und der schwarzen Galle. Zufluss von Galle zu einem Organ bedinge scirrhöse Entzündung desselben. Bis in das 17. Jahrhundert galt nach desselben Autors Vorgang die Leber für den Bildungsheerd der Wärme und des Blutes und für das Centrum des vegetativen Lebens und die gallige Dyskrasie des

Blutes als Ursache der Mehrzahl chronischer und acuter Krankheiten. Der Chylus, war die Ansicht, gehe aus dem Darm durch die Vena portae zur Leber. Hier, in der Leber, werde der Chylus zum Blute verarbeitet, und bei dieser Metamorphose bilden sich als Abfälle die gelbe Galle, die sich in der Gallenblase ansammelt, und die schwarze, die zur Milz gehe. Die Absonderung der Galle in excessiver Menge und in fehlerhafter Beschaffenheit, was bei einer Erkrankung der Leber stattfinden könne, galt als eine Quelle vieler Krankheiten. Die schwarze Galle galt als die giftigere: sie sollte chronische Leiden, Apoplexie, Convulsionen, Geistesstörungen (Melancholie) etc. hervorrufen. Nur Paracelsus und van Helmont (im 16. Jahrhundert) verwarfen fast alle pathogenetischen Beziehungen der Galle, der eine, weil dieses Secret ein bedeutungsloses Unkraut sei, der andere, weil ein so edler Saft, ein Balsam des Lebens, unmöglich Krankheiten veranlassen könne. Diese Stimmen fanden aber keinen genügenden Anklang, sondern blieben vereinzelt.

Die Entdeckungen der Chylusgefässe durch Aselli (1622) und des Ductus thoracicus durch Pecquet (1647) raubten der Leber die ihr zugeschriebene eminente physiologische Bedeutung, und in dem ersten Eifer wurde sie zu einem blossen Absonderungsorgan der im Blute gebildeten Galle[1]) degradirt. Mit diesem Verluste ihrer physiologischen Bedeutung büsste die Leber jedoch nicht in gleichem Masse ihre grosse Bedeutung in pathologischer Beziehung ein: sie blieb noch immer Hauptquelle vieler Erkrankungen. Selbst Bartholinus, der am meisten zum Sturze der Galen'schen Lehre beigetragen hat, giebt zu, dass Fehler der Blutmischungen von Obstructionen und anderen Krankheiten der Leber abhängig seien, obgleich dieses Organ nicht zur Blutbereitung diene. Mit kleinen Einschränkungen blieb diese Lehre unverändert bis in unser Jahrhundert. Die anatomischen und klinischen Beobachtungen des 18. Jahrhunderts brachten uns viel Neues über die Entstehung des Icterus und seinen Verlauf, aber wenig wurde geändert an der Ansicht von der Herkunft und Wirkung der Galle. Es bedurfte dazu chemischer Untersuchungen, physiologischer und pharmakologischer Experimente.

Die chemische Seite der Frage löste nach den Vorarbeiten von Thénard (1805) Gmelin (1826) und Demarçay (1838) A. Strecker, welcher in seiner Habilitationsschrift (Giessen 1848) das mysteriöse Gallenharz, von dem man bis dahin so viel geredet hatte, als ein Gemisch zweier Säuren erkannte, denen C. G. Lehmann dann die noch jetzt bestehenden Namen Glyco- und Taurocholsäure beilegte, und zu deren Nachweis Pettenkofer seine berühmte Reaction fand. Cholesterin wurde in der Galle von Chevreul (1815) nachgewiesen; Berzelius isolirte den Gallenfarbstoff, zu dem Gmelin bald seine Reaction fand (1826). Im Jahre 1858 wies Kühne die Abstammung desselben vom Blute nach. So wurde allmählig Licht in die Zusammensetzung der Galle gebracht. Joh. Müller löste den physiologischen Theil der

---

[1]) Auf die historischen Details der Frage nach dem hämatogenen Icterus brauche ich deshalb hier nicht einzugehen, weil dieselben soeben von Max Schrader in Bd. 216 der Schmidt'schen Jahrbücher (p. 73) in sehr übersichtlicher Weise zusammengestellt worden sind.

Frage, indem er 1844 nachwies, dass die Galle nicht im Blute gebildet werde, wie man bis dahin meistens angenommen hatte, sondern in der Leber. Er führte diesen wichtigen Beweis an entleberten Fröschen. Dieses wurde später von Moleschott und Kunde bestätigt. An entleberten Warmblütern hat ihn erst in unseren Tagen Minkowski geführt.

An der Lösung des pharmakologischen Theiles der Frage, welcher zu eruiren hat, wie die Galle und ihre Bestandtheile wirken, hat man schon frühzeitig zu arbeiten angefangen, hat sie jedoch bisher nicht vollkommen gelöst, so dass auch ich noch Stoff fand, darüber zu experimentiren. Dass in den neueren Lehrbüchern der Toxikologie, wie in dem von Falck und von Lewin die Giftwirkungen der Galle mit Stillschweigen übergangen werden, hat mich in meinem Vorhaben nur bestärkt.

Den ersten Versuch auf diesem Gebiete machte Deidier[1]) (1722). Er injicirte einem Hunde in die Venen die Galle Pestkranker. Der Hund starb alsbald. Denselben Erfolg erzielte Magendie bei seinen Injectionsversuchen. Goupil (1838) injicirte einem Hunde 16 g Galle, das Thier war „heftig ergriffen“, erholte sich aber bald. Diese Versuche haben keinen besonderen Werth, weil sie nicht mit filtrirter Galle ausgeführt worden sind.

Mehr Berücksichtigung verdienen die Versuche von F. Bouisson (1843). Derselbe machte parallele Versuche mit filtrirter und nicht filtrirter Blasengalle eines Rindes. Die Ergebnisse waren verschieden, trotzdem er bei beiden Versuchen gleiche Mengen von Galle benutzte. Die Kaninchen, denen nicht filtrirte Galle in die Jugularvene injicirt wurde, wurden alsbald „wie von einer Art Stupor befallen, holten mühsam Athem, schlugen um sich; bald darauf trat tetanische Steife ein, der Kopf wurde stark zurückgebogen und nach einigen Minuten erfolgte der Tod“. Die Section ergab Verstopfung in den Lungencapillaren durch die in der Galle suspendirten Stoffe. Die Kaninchen, denen filtrirte Galle injicirt wurde, ertrugen das Experiment gut. In der ersten halben Stunde trat Betäubung oder Unwohlbefinden ein, bald darauf erholten sie sich vollständig. Die Menge war 6 g pro Kaninchen.

In dem bald darauf erschienenen Handbuch der rationellen Pathologie von Henle (1847) finden wir schon die giftige Wirkung der Galle stark angezweifelt. Auf Rechnung der galligen Dyskrasie stellt er nur die gelbe Hautfärbung, während er die sonstigen Symptome, die den Icterus zu begleiten pflegen, wie Mattigkeit, gereizte Stimmung, manche Nervensymptome, anderen Störungen zuschreibt. Er hält auf Grund der oben erwähnten Versuche von Bouisson, auf Grund der klinischen Beobachtungen, dass eine theilweise „Retention“ der Galle gut ertragen wird, und dass auch vollständige „Retention“ einige Tage hindurch ohne besondere Störungen verlaufen kann, die verbreitete Ansicht von der Giftigkeit der Galle für ein ungeprüftes Vorurtheil, welches sehr die nähere Einsicht in den

[1]) Citirt nach Platner, Die Galle; 1847. Hier sind auch die übrigen, die älteren Experimentalarbeiten betreffenden Citate nachzusehen.

Krankheitszustand der Icterischen schädige, da man alle Störungen ohne weiteres der galligen Dyskrasie zuschreibe.

So verhielt sich die Sache bis 1854. In diesem Jahre erschien die auf diesem Gebiete bahnbrechende Arbeit von Th. v. Dusch[1]). Dieser Autor beschränkte sich nicht auf das Experimentiren mit Galle; er ist vielmehr der erste, der mit den verschiedenen Gallenbestandtheilen zu experimentiren begann. Seine Versuche ergaben, dass Galle, ins Blut injicirt, sehr giftig wirke, und dass diese giftige Wirkung speciell durch die gallensauren Salze hervorgerufen werde. Bei seinen Injectionsversuchen starben die Thiere fast immer unter asphyktischen Erscheinungen und Convulsionen. Da Taurin und Glycocoll an sich unschädlich sind, so schliesst Dusch, dass bloss die Cholsäure das giftige Element sei. Ochsengalle und taurocholsaures Natron rufen nach Dusch ausserdem Zerreissung der Lungencapillaren hervor (wodurch diese Zerreissung entsteht, bleibt unbeantwortet). Zur Erklärung der toxischen Wirkung greift unser Autor auf eine bereits 1840 von Hünefeld[2]) entdeckte, aber unter Henle's Einfluss in Vergessenheit gerathene Thatsache, dass Galle die Blutkörperchen auflöse. Dusch stellte mit verschiedenen Bestandtheilen der Galle Versuche an, und diese ergaben, dass die auflösende Wirkung allein die gallensauren Salze besitzen. Ausserdem fand Dusch, dass die gallensauren Salze auch Leberzellen und Eiterkörperchen aufzulösen vermögen. Diesen Befund versucht Dusch zum Verständniss der acuten gelben Leberatrophie zu verwerthen und die bösartigen Cerebralsymptome, die fast immer die acute gelbe Leberatrophie begleiten, dadurch zu erklären. Vor allen Dingen behauptet er Horaczek[3]) gegenüber, dass die Cerebralsymptome nicht speciell diese Leberkrankheit charakterisiren, sondern dass jeder Icterus von diesen Gehirnstörungen begleitet sein könne. Die Ursache vermuthet Dusch in der Einwirkung der gallensauren Salze auf die Blutkörperchen. „Ich kann mich nicht des Gedankens erwehren, dass Stoffe, welche ein so entschiedenes Vermögen haben, die Blutkörperchen aufzulösen, wenn sie in den Kreislauf gerathen und in demselben nicht nur vorübergehend, wie bei Injectionsversuchen, sondern andauernd verweilen, wohl ebenso gut zu Symptomen von Seiten des Nervensystems Veranlassung geben können, als wir im Typhus ganz ähnliche Symptome von der veränderten Blutmischung entstehen lassen“ (Dusch, S. 25).

Im Jahre 1858 trat Frerichs[4]) mit seiner ganzen Autorität gegen die Dusch'sche Ansicht auf. Die Anhäufung der Gallenstoffe im Blute sei an sich von keinen gefährlichen Folgen. Mit Unrecht werde von einer Auflösung der Blutkörperchen durch Galle gesprochen; der Inhalt der Gallenblase besitzt diese Eigenschaft in geringerem Grade als destillirtes Wasser. Wenn auch die gallensauren Salze diese Eigenschaft besitzen sollten, so könne dies doch nicht in Betracht gezogen werden, da diese Salze sehr rasch durch

---

[1]) Untersuchungen und Experimente als Beitrag zur Pathogenese des Icterus und der acuten gelben Atrophie der Leber. Leipzig 1854. Habilitationsschrift.

[2]) Der Chemismus in der thierischen Organisation. Leipzig 1840.

[3]) Horaczek, Die Gallendyskrasie. Wien 1743.

[4]) Klinik der Leberkrankheiten, Bd. 1, p. 122.

Oxydation verwandelt würden und zwar nach seiner Vermuthung in den unschädlichen Gallenfarbstoff. Auch bezweifelt Frerichs Dusch's Angabe von der Lösung der Leberzellen durch Galle, gestützt darauf, dass Unterbindungen des Ductus choledochus keinen Zerfall der Zellen hervorrufen, und gestützt auf seine directen Versuche, welche ihm ergaben, dass die Leberzellen tagelang in Galle liegen können, ohne aufgelöst zu werden [1]. Die Anomalien der Nerventhätigkeit glaubt Frerichs auf Veränderung der Blutmischung zurückführen zu müssen: „Ich beschuldige hier nicht die Gallenbestandtheile, von deren Unschädlichkeit eine lange Reihe von Injectionsversuchen mich überzeugte, sondern suche die Ursache der Blutintoxication in der durch das Zerfallen der Drüsenzellen gesetzten vollständigen Aufhebung der Leberthätigkeit und in der alienirten Nierensecretion.“ Dagegen finden wir bei Frerichs Vermuthungen, dass die Galle an der Verlangsamung der Herzthätigkeit, welche so oft bei Icterus zu constatiren ist, schuld sei. Diese Vermuthung wurde zum Ausgangspunkt einer ganzen Reihe von Arbeiten über den Einfluss der Galle auf die Herzthätigkeit.

Der erste, der sich mit dieser Frage speciell beschäftigte, war Röhrig (1863). Seine Versuche ergaben, dass Galle, ins Blut injicirt, eine Pulsverlangsamung hervorriefe. Die Untersuchung der Betheiligung der einzelnen Gallenbestandtheile an dieser Wirkung zeigte, dass bloss die gallensauren Salze diese Wirkung ausüben und zwar sei das toxische Element bloss die Cholsäure resp. deren Salze. Nach Injectionen von grösseren Mengen glycocholsauren Natrons erfolgte der Tod unter Herzparalyse. Röhrig stellt sich die Frage: „Wirkt die Galle, resp. wirken die gallensauren Salze direct auf das Herz, oder auf das Herzhemmungscentrum im Gehirn?“ Zu diesem Behufe durchschnitt er die Nn. vagi, und die pulsverlangsamende Wirkung trat noch viel deutlicher hervor. Daraus zieht er den Schluss: Die Pulsverlangsamung kommt durch die specifisch lähmende Wirkung der gallensauren Salze auf das excitomotorische Herzgangliensystem zu Stande.

Nach Röhrig's Arbeit erschien in demselben Jahre noch eine Abhandlung über diese Frage von Landois [2]. Dieser bestätigte im Allgemeinen Röhrig's Befunde, machte aber die Beobachtung, dass kleine Mengen von glycocholsaurem Natron am ausgeschnittenen Froschherzen die Pulsfrequenz erhöhen.

Sodann prüfte Traube [3] nach weit vollkommeneren Methoden und mit Hülfe des Kymographions die Einwirkung der gallensauren Salze auf das Herz. An einem curarisirten Hunde beobachtete er nach Injection einer Lösung von Natron cholenicum der Pharmacopoea borussica, d. h. des Plattner'schen Salzes, eine bedeutende Abnahme des Blutdruckes im Aortensystem, unter gleichzeitiger Zunahme der Pulsfrequenz; später jedoch verminderte sich dieselbe. Die bedeutende Erniederung des Druckes ist nun nach Traube, da sie zunächst ohne Verminderung der Pulsfrequenz eintritt, nur auf den Herzmuskel und zwar auf einen Schwächezustand desselben zu be-

[1] Ibid. 1, p. 258.
[2] Deutsche Klinik 1863, Nr. 46.
[3] Berliner klinische Wochenschrift 1864, Nr. 9 und 15.

ziehen. „Die Ursache dieser Schwächung liege in der Einwirkung der gallensauren Salze auf das Blut, so dass ein in seinen Functionen beeinträchtigtes Blut durch die Coronararterien fliesst, welches nicht in normaler Weise auf die Muskelsubstanz einwirken könne." Ferner widerlegt Traube die Angabe, dass kleinere Dosen eine wesentliche Pulsbeschleunigung hervorrufen.

Bald darauf erschienen Leyden's „Beiträge zur Pathologie des Icterus" (Berlin 1866), in welchen der Verfasser sich eingehend mit der Frage von der Giftigkeit der Galle beschäftigte. Seine Untersuchungen ergaben, dass die gallensauren Salze Stoffe von eminent giftiger Wirkung seien. Ebenso wie Dusch und Röhrig schreibt er die Giftigkeit dem Gehalte an Cholsäure zu. Leyden analysirt die Wirkung der gallensauren Salze auf verschiedene Gewebe resp. Organe und findet, dass unter diesen Wirkungen die Auflösung der Blutkörperchen obenan stehe. Durch Vermittelung dieser Wirkung erst üben die gallensauren Salze eine giftige Wirkung auf die Organe aus: durch mangelhafte Ernährung entstehe Herzschwäche, und die Leberzellen und Nierenepithelien degenerirten fettig. In gleicher Weise werde die Function des Centralorgans des Nervensystems beeinträchtigt, so dass ein comatöser Zustand bei den Versuchsthieren fast beständig einträte. Frösche verlören jede Sensibilität, ebenso höre bald das Vermögen der Reflexbewegung auf.

Im Jahre 1869 erschien in Giessen eine Dissertation von Schack, die unter Winther's Leitung ausgeführt worden ist, „Ueber die Wirkung der Galle auf die Herzthätigkeit". Schack konnte ebenfalls Pulsverlangsamung nach Injection von Galle constatiren. Im Gegensatz aber zu Röhrig, der, wie bereits erwähnt, eine specielle Wirkung der Cholsäure auf den excitomotorischen Ganglienapparat des Herzens annimmt, im Gegensatz ferner zu Traube und Leyden, die eine Schwächung des Herzens durch das verdorbene Blut annehmen, erklärt Schack diese Pulsverlangsamung durch die Einwirkung der Galle (er experimentirte nicht mit ihren Bestandtheilen) auf die quergestreifte Musculatur. Er fand nämlich, dass Froschmuskeln, in Galle gebracht, ihre Irritabilität einbüssen und dabei sich morphologisch so verändern, dass sie ihre Querstreifung verlieren.

Fast parallel mit den Arbeiten von Röhrig, Landois, Traube, Huppert, Leyden und Schack, die sich hauptsächlich mit der Wirkung der gallensauren Salze beschäftigen, geht eine Reihe von Abhandlungen, welche sich die Erforschung der Wirkung eines anderen beständigen Gallenbestandtheiles — des Cholesterins — zur Aufgabe machen. Wie zu Röhrig's Arbeit, gab auch zu diesen Untersuchungen Frerichs den Anstoss. Wir sahen, dass Frerichs die schweren Gehirnsymptome, die unter dem Namen „cholämische Intoxication" bekannt sind, unter anderem auch der aufgehobenen Leberthätigkeit zuschreibt. Stoffe, die normal in der Leber aus dem Blute sich ausscheiden, werden zurückgehalten und können auf diese Weise zu schweren Hirnsymptomen führen. Nach Austin Flint [1]) (1862) ist das Cholesterin ein Umsetzungsproduct der Nervensubstanz; das Blut nimmt während seines Durchganges durch das Gehirn 2—3 ‰ Cholesterin

[1]) Citirt nach Uhle-Wagner's Handbuch der allg. Pathologie, VI. Aufl., p. 759.

auf und giebt beim Durchströmen der Leber fast ebenso viel wieder ab und zwar in die Galle. Wird nun der Gallenabfluss verhindert, so sammelt sich das Cholesterin im Blute an und verhindert den Stoffumsatz des Gehirns, was selbstverständlich zu Gehirnstörungen führen kann. Nun ergaben vergleichende Analysen des Blutes bei Gesunden 0,445—0,658, bei einem vorübergehend Icterischen 0,508 pro mille, dagegen bei einem Falle von tödtlichem Icterus 1,85 pro mille Cholesterin. Der Tod erfolgte bei dem Icterischen 6 Tage nach der Untersuchung des Blutes, und einige Tage vor dem Tode stellten sich nervöse Erscheinungen (Stupor, Sopor, Coma) ein. Diesen Zustand bezeichnet Flint als „Cholesterämie". Versuche an Thieren hat er wegen Mangels eines indifferenten Lösungsmittels für Cholesterin nicht angestellt. Die Thatsache, dass das Cholesterin bei schweren Leberkrankheiten im Blute vermehrt ist, ist später auch von Harley bestätigt worden.

Im Jahre 1869 erschienen drei Dissertationen in Strassburg, von Grollemund, Tincelin und Pagès, die auf experimentellem Wege mit der Erforschung der Gehirnstörungen, die bei Icterus gravis auftreten, sich beschäftigen. Grollemund schliesst sich Leyden's Ansicht, dass die gallensauren Salze an den Cerebralsymptomen schuld seien, an, Tincelin dagegen der Flint'schen. Pagès erzielte zwar eine Vermehrung des Cholesteringehaltes im Blute nach Einspritzung von schwefelsaurem Eisenoxydul in den Ductus choledochus und dadurch erzielter Functionsstörung der Leber, aber seine Injectionsversuche von in Seifenlösung gelöstem Cholesterin ins Blut ergaben negative Resultate, obwohl er im Verlaufe von 16 Tagen Hunden 2,57 g Cholesterin beigebracht hatte.

Besonders eingehend beschäftigte sich mit der Frage von der Giftigkeit des Cholesterins Koloman Müller[1]), und scheinbar erzielte er positive Resultate. Nach einer langen historisch-kritischen Einleitung erklärt er die gallensauren Salze für keine besonderen Gifte. Er stellte selbst mit diesen Substanzen Versuche an und fand, dass sie niemals psychische Depression und Coma hervorriefen und also auch nicht Ursache der „cholämischen Intoxication" sein können. Trotzdem, dass er Bamberger's gerechten Einwand, dass Versuche mit kleinen Mengen von Galle, selbst wenn sie einige Male wiederholt werden, noch keine Erklärung für die Erscheinungen geben können, welche bei schweren Icterusfällen vorkommen, erwähnt, lässt er diesen Einwand dennoch selbst unberücksichtigt. Er injicirte nämlich einem Hunde, und zwar einem „kräftigen", 0,4 g glycocholsauren Natrons täglich ins Blut und setzte diesen Versuch 14 Tage fort. Aber 0,4 g kann bei einem solchen Hunde rasch theilweise ausgeschieden, theilweise im Körper zersetzt werden; eine theilweise Zersetzung erkennen ja selbst Hoppe-Seyler, Kühne, Huppert, die am energischsten Frerichs' Ansicht über die vollständige Zersetzung der gallensauren Salze im Körper entgegengetreten sind, an. Gehen wir jetzt zu Koloman Müller's positiven Resultaten über. Bei seinen Versuchen mit Cholesterin erzielte er nach Injection von zwei Mal je 45 mg ins Blut bei den Thieren Abgeschlagenheit, die fort-

[1]) Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 1, 1873, p. 213.

während zunahm, Schwerfälligkeit in den Bewegungen, Coma, Verlust der Sensibilität und 56 Stunden nach der ersten Injection den Tod. Seine Resultate sind aber mit grösster Vorsicht aufzunehmen. Er injicirte erstens kein gelöstes Cholesterin, sondern gepulvertes; zweitens mischte er es mit einem Medium, dessen Giftigkeit bei Application ins Blut mittlerweile von mehreren Autoren bewiesen worden ist, nämlich mit Glycerin. Ich möchte denselben jede Beweiskraft absprechen.

Feltz nnd Ritter[1]) liessen eine Reihe von Abhandlungen über die Erforschung der Wirkung der Galle, resp. ihrer Bestandtheile beim Uebertritt ins Blut erscheinen. Sie bestätigen mit Ausnahme der fettigen Degeneration der Leberzellen und des Nierenepithels fast vollständig Leyden's Angaben. Als Ursache aller Störungen gilt ihnen ebenfalls die Wirkung der Galle auf die Blutkörperchen. Als die giftigen Substanzen erkennen sie nur die gallensauren Salze, und zwar tauro- und glycocholsauren Salze an, während sie im Gegensatz zu Dusch, Röhrig, Leyden das cholsaure Natron (resp. choloidinsaures Natron) als ungiftig erklären. Cholesterin kann nach ihren Untersuchungen bloss durch seine schwere Löslichkeit zu Embolien führen, ist aber an und für sich kein Gift.

Weiter sind zwei Arbeiten erschienen, welche die Röhrig'schen Angaben über die specifischen Wirkungen der gallensauren Salze auf den Herzganglienapparat einer erneuten Prüfung unterwarfen, nämlich von Wickham-Legg[2]) und von Vito Blay[3]). Beide bestätigen die Röhrig'schen Angaben; Blay giebt ausserdem näher an, auf welchen Theil des Herzens die gallensauren Salze deletär einwirken, nämlich auf die im Sinus (des Froschherzens) liegenden excitomotorischen Remak'schen Ganglien. Atropinapplication ändert an dem Vergiftungsbilde nichts.

Diese Untersuchungen schliessen meines Wissens die Reihe der Experimente über die Giftigkeit der Galle.

Ein Blick auf diese historische Skizze zeigt, dass die Ansichten über die Giftwirkungen der Galle noch keineswegs ganz geklärt sind, dass vielmehr, um alle betheiligten Autoren zu überzeugen, noch sehr viele, möglichst genaue Experimente nöthig sind. Möchte es mir gelingen, durch das Nachstehende zur Förderung dieser Angelegenheit einiges beizutragen!

Bevor ich zur eigentlichen Arbeit übergehe, möchte ich noch der Substanzen, mit denen ich experimentirte, in kurzen Worten Erwähnung thun.

Blasengalle (meist Ochsen- resp. Rindsgalle) bezog ich frisch von den hiesigen Fleischern. Das pharmakologische Institut hat mir

---

[1]) Journ. de l'anat. et de la physiol. 1874, 1875, 1876.

[2]) An inquiry into the cause of the slow pulse in jaundice. Proceedings of the Royal Society 1876, Nr. 169.

[3]) Experimentelle Untersuchung über die Wirkung des gallensauren Natrons auf die Herzthätigkeit. Inaug.-Dissert. Erlangen 1877.

gereinigte entschleimte Ochsengalle, so viel ich brauchte, zur Verfügung gestellt. Aus dieser Galle präparirte ich das sogenannte Platner'sche gallensaure Salz, d. h. das Gemisch von glyco- und taurocholsaurem Natron, nach der üblichen Darstellungsmethode. Die anderen Gallenbestandtheile, wie auch hyo- und chenocholsaures Natron bezog ich von Merck. Nur das Glycocoll der genannten Fabrik erwies sich als nicht besonders rein. Es reagirte in Folge eines Gehaltes an Schwefelsäure stark sauer. Bevor ich es zu Versuchen benutzte, reinigte ich es daher sorgfältig von der anhaftenden Säure.

II. Wirkung der gallensauren Salze auf das Blut.

1. Wirkung auf die rothen Blutkörperchen.

In dem historischen Ueberblick sahen wir, dass die meisten Forscher, die der Galle eine toxische Wirkung zuschreiben, dieselbe in dem Vermögen der gallensauren Salze, die Blutkörperchen aufzulösen, vermuthen. Deshalb wollen wir zuerst diese Frage behandeln. Die Auflösung entdeckte, wie schon erwähnt wurde, im Jahre 1840 Hünefeld[1]). Trotzdem aber, dass dieser Forscher seiner Entdeckung eine eminente Bedeutung zuschrieb (nämlich die Auflösung der Eiweissstoffe der Nahrung), gerieth sie in Vergessenheit, seitdem Henle in seiner allgemeinen Anatomie (1841) die Behauptung aufgestellt hat, dass die Galle diese Eigenschaft ihrem Wassergehalt verdanke, und dass für Froschblut die Galle geradezu das beste Aufbewahrungsmittel sei. v. Dusch, Kühne, Leyden, K. Müller, Feltz und Ritter aber fanden von Neuem, dass die Galle auflösend wirkt und zwar, dass die gallensauren Salze es sind, denen sie die auflösende Kraft verdankt. Gegenwärtig bezweifelt wohl Niemand mehr die Eigenschaft der gallensauren Salze, die Blutkörperchen aufzulösen. Es ist dies vielmehr eine durch Experimente festgestellte Thatsache, die in alle Lehrbücher der Physiologie und Pathologie Eingang gefunden hat. An dieser Thatsache haben wir nichts zu ändern. Versetzt man 1 ccm filtrirter frischer Ochsengalle, noch besser 1 ccm einer 5 %igen Lösung eingedickter Ochsengalle (es ist gleichgültig, ob das Lösungsmittel Kochsalz oder destillirtes Wasser ist) mit 1 ccm frischen Blutes, so tritt nach kurzer Zeit eine vollständige Auflösung der Blutkörperchen, ohne irgend einen Bodensatz, ein. Prüft man die einzelnen Bestandtheile der Galle (die gallensauren Salze, Taurin, Glycocoll, Cholesterin) auf diese Wirkung, wie ich es mehrfach gethan habe, so sieht man, dass bloss die gallensauren Salze diese Eigenschaft besitzen.

Nun begnügt man sich aber gegenwärtig, wie ein Blick auf die drei im ersten Bande dieser „Institutsarbeiten“ mitgetheilten Versuche zeigt, nicht mehr mit dem blossen qualitativen Nachweise, dass irgend eine Substanz die Blutkörperchen aufzulösen vermag. Es ist vielmehr üblich, quantitativ festzustellen, bis zu welchem Verdünnungsgrade die

---

[1]) Siehe das Citat auf p. 105.

auflösende Kraft irgend einer Substanz auf die Blutkörperchen sich äussere. In Bezug auf die Galle, resp. die Gallensäuren haben wir darüber keine directen Angaben. Wir finden bloss einerseits Ausdrücke, wie: die gallensauren Salze seien ein eminent starkes Auflösungsmittel für die Blutkörperchen; dagegen finden wir andererseits diese auflösende Wirkung als „schwach“ bezeichnet. Zur Erforschung der auflösenden Kraft bediente ich mich der üblichen Methode. 1 ccm Blut wurde mit einem bestimmten Quantum physiologischer Kochsalzlösung verdünnt und darauf 1 ccm der zu prüfenden Substanz von bekannter Concentration hinzugefügt, so dass ich den Verdünnungsgrad jedesmal genau kannte. Zur Controlle diente stets 1 ccm Blut mit der physiologischen NaCl-Lösung bis zu dem entsprechenden Verdünnungsgrad vermischt, aber ohne Zusatz der zu prüfenden Gallensubstanz.

Ich untersuchte nach dieser Methode taurocholsaures, glycocholsaures, cholsaures, choloidinsaures, chenocholsaures und hyocholsaures Natron auf ihre auflösende Kraft. Das zu den Versuchen benutzte Blut stammte in der Regel von Kälbern; aber auch das von Hunden, Katzen und Kaninchen wurde gelegentlich mit berücksichtigt und verhielt sich fast ebenso. Eine partielle Auflösung der Blutkörperchen erfolgte selbst bei den am stärksten wirkenden Substanzen nur noch bei einer Verdünnung von 1 : 1500; bei 1 : 1700 trat gar keine Wirkung mehr ein. Zur Illustrirung dieser Thatsache sei es mir gestattet, hier einige Versuche anzuführen.

Versuch I. (Verdünnung 1 : 1500.)

Ich mischte in 7 Gläsern

I	1 ccm Blut	+ 13 ccm NaCl-Lösung	+ 1 ccm 1 %iges	taurochols. Natron
II	1 „ „	+ 13 „ „	+ 1 „ 1 „	glycochols. „
III	1 „ „	+ 13 „ „	+ 1 „ 1 „	cholsaures „
IV	1 „ „	+ 13 „ „	+ 1 „ 1 „	choloidins. „
V	1 „ „	+ 13 „ „	+ 1 „ 1 „	chenochols. „
VI	1 „ „	+ 13 „ „	+ 1 „ 1 „	hyochols. „
VII	1 „ „	+ 14 „ „	als Controllportion.	

Nach 8 Stunden war in den Probirgläschen I, IV und V eine obere lackfarbene Schicht zu bemerken, während die anderen sich durch nichts von dem Controllgläschen unterschieden. Die Auflösung war in Gläschen V stärker, als in den beiden anderen, in IV am schwächsten. Eine vollständige Auflösung erfolgte selbst nach 24 Stunden nicht; immer blieb ein bedeutender Bodensatz, der aus noch ungelösten Blutkörperchen bestand.

Versuch II. (Verdünnung 1 : 1000.)

I	1 ccm Blut	+ 8 ccm NaCl-Lösung	+ 1 ccm 1 %iges	taurochols. Natron
II	1 „ „	+ 8 „ „	+ 1 „ 1 „	glycochols. „
III	1 „ „	+ 8 „ „	+ 1 „ 1 „	cholsaures „
IV	1 „ „	+ 8 „ „	+ 1 „ 1 „	choloidins. „
V	1 „ „	+ 8 „ „	+ 1 „ 1 „	chenochols. „
VI	1 „ „	+ 8 „ „	+ 1 „ 1 „	hyochols. „
VII	1 „ „	+ 9 „ „	als Controllportion.	

Wie im Versuche I, so erfolgte auch hier bloss in den Gläschen I, IV und V eine theilweise Auflösung, aber schon nach 5 Stunden. In Gläschen V war die Lösung fast vollständig, während in I und IV ein bedeutender Bodensatz aus noch ungelösten rothen Blutkörperchen vorhanden war. Die anderen wiesen nichts vom Controllgläschen Abweichendes auf: ihr Blut war vollkommen ungelöst mit einer wasserhellen Schicht oberhalb der zu Boden gesunkenen Blutkörperchen.

Versuch III. (Verdünnung 1 : 900.)

I	1 ccm Blut	+ 16 ccm NaCl-Lösung	+ 1 ccm	2 %iges	taurochols. Natron
II	1 „ „	+ 16 „ „	+ 1 „	2 „	glycochols. „
III	1 „ „	+ 16 „ „	+ 1 „	2 „	cholsaures „
IV	1 „ „	+ 16 „ „	+ 1 „	2 „	choloidins. „
V	1 „ „	+ 16 „ „	+ 1 „	2 „	chenochols. „
VI	1 „ „	+ 16 „ „	+ 1 „	2 „	hyochols. „
VII	1 „ „	+ 17 „ „	als Controllportion.		

Schon nach 1 Stunde erscheint eine aufgelöste lackfarbene Schicht in Gläschen V, dagegen in den Gläschen I und IV erst nach 3 Stunden. Zu derselben Zeit war schon in Gläschen V fast alles vollständig aufgelöst, wenn auch ein geringer Bodensatz von ungelösten Blutkörperchen noch immer zu constatiren war. In den anderen Gläschen war keine Spur von Auflösung.

Versuch IV. (Verdünnung 1 : 800.)

I	1 ccm Blut	+ 14 ccm NaCl-Lösung	+ 1 ccm	2 %iges	taurochols. Natron
II	1 „ „	+ 14 „ „	+ 1 „	2 „	glycochols. „
III	1 „ „	+ 14 „ „	+ 1 „	2 „	cholsaures „
IV	1 „ „	+ 14 „ „	+ 1 „	2 „	choloidins. „
V	1 „ „	+ 14 „ „	+ 1 „	2 „	chenochols. „
VI	1 „ „	+ 14 „ „	+ 1 „	2 „	hyochols. „
VII	1 „ „	+ 15 „ „	als Controllportion.		

Nach ½ Stunde in Gläschen V eine aufgelöste lackfarbene Schicht, nach 1 Stunde auch in den Gläschen I und IV. Nach 2 Stunden eine vollständige Auflösung in Gläschen V ohne Bodensatz; auch in den Gläschen I und IV war die Auflösung recht stark, aber selbst nach 12 Stunden konnte doch noch ein deutlicher Bodensatz von ungelösten Blutkörperchen nachgewiesen werden. In Gläschen IV der Bodensatz grösser als in Gläschen I. Die anderen Gläschen verhielten sich wie im vorigen Versuch.

Versuch V. (Verdünnung 1 : 700.)

I	1 ccm Blut	+ 12 ccm NaCl-Lösung	+ 1 ccm	2 %iges	taurochols. Natron
II	1 „ „	+ 12 „ „	+ 1 „	2 „	glycochols. „
III	1 „ „	+ 12 „ „	+ 1 „	2 „	cholsaures „
IV	1 „ „	+ 12 „ „	+ 1 „	2 „	choloidins. „
V	1 „ „	+ 12 „ „	+ 1 „	2 „	chenochols. „
VI	1 „ „	+ 12 „ „	+ 1 „	2 „	hyochols. „
VII	1 „ „	+ 13 „ „	als Controllportion.		

Bereits nach 10 Minuten eine vollständige Auflösung ohne eine Spur von einem Bodensatz in Gläschen V; nach einer Stunde erfolgte

eine solche auch in Gläschen I. In Gläschen IV war die Lösung ebenfalls nahezu vollständig, aber ein geringer Bodensatz aus rothen Blutkörperchen war noch immer vorhanden, selbst nach 12 Stunden. Die übrigen Gläschen verhielten sich wie im vorigen Versuche.

Versuch VI. (Verdünnung 1:600.)

I	1	ccm	Blut	+	10	ccm	NaCl-Lösung	+	1	ccm	2 %iges	taurochols.	Natron
II	1	„	„	+	10	„	„	+	1	„	2 „	glycochols.	„
III	1	„	„	+	10	„	„	+	1	„	2 „	cholsaures	„
IV	1	„	„	+	10	„	„	+	1	„	2 „	choloidins.	„
V	1	„	„	+	10	„	„	+	1	„	2 „	chenochols.	„
VI	1	„	„	+	10	„	„	+	1	„	2 „	hyochols.	„
VII	1	„	„	+	11	„	„	als Controllportion.					

In Gläschen V erfolgte eine vollständige Auflösung ohne irgend einen Bodensatz momentan, nach 10 Minuten eine solche in Gläschen I. In Gläschen IV trat eine Auflösung nach 1 Stunde ein, aber auch diese war nicht vollständig, denn selbst nach 12 Stunden war ein geringer Bodensatz von noch ungelösten Blutkörperchen vorhanden. Die anderen verhielten sich wie im vorigen Versuche.

Aus den letzten 2 Versuchen geht hervor, dass das chenocholsaure Natron in einer Concentration von 1:700, das taurocholsaure in einer solchen von 1:600 schon nach einigen Minuten Blut, welches mindestens 10fach mit Kochsalzlösung verdünnt ist, vollständig, ohne irgend einen Bodensatz zu hinterlassen, aufzulösen vermögen. Für unverdünntes Blut muss natürlich die Concentration noch viel stärker sein.

Es erübrigt noch, die Verhältnisse für die anderen Substanzen aufzufinden.

Versuch VII. (Verdünnung 1:500.)

I	1	ccm	Blut	+	3,5	ccm	NaCl-Lösung	+	0,5	ccm	1 %iges	glycochols.	Natron
II	1	„	„	+	3	„	„	+	1	„	1 „	„	„
III	1	„	„	+	3	„	„	+	1	„	1 „	cholsaures	„
IV	1	„	„	+	3	„	„	+	1	„	1 „	choloidins.	„
V	1	„	„	+	3	„	„	+	1	„	1 „	hyochols.	„
VI	1	„	„	+	4	„	„	als Controllportion.					

In Gläschen IV erfolgte nach 15 Minuten eine vollständige Auflösung ohne einen Bodensatz, nach 2 Stunden in Gläschen III eine lackfarbene Schicht, aber mit bedeutendem Bodensatz aus ungelösten rothen Blutkörperchen. Die Gläschen I und II verhielten sich wie das Controllgläschen, d. h. sie zeigten nichts von einer Auflösung. In Gläschen V war eine geringe lackfarbene Schicht etwa nach 2 Stunden zu merken.

Aus diesem Versuche geht hervor, dass das choloidinsaure Natron in einer Concentration von 1:500 die Blutkörperchen total aufzulösen vermag. Schon bei 1:550 ist dies, wie weitere Versuche zeigten, nicht mehr der Fall.

Versuch VIII. (Verdünnung 1:400.)

II	1 ccm Blut	+ 18 ccm NaCl-Lösung	+ 1 ccm 5 %iges	glycochols. Natron
III	1 „ „	+ 18 „ „	+ 1 „ 5 „	cholsaures „
VI	1 „ „	+ 18 „ „	+ 1 „ 5 „	hyochols. „
VII	1 „ „	+ 19 „ „	als Controllportion.	

Selbst nach 24 Stunden erfolgte in den Gläschen III und VI keine vollständige Auflösung. Die Auflösung war bloss etwas grösser als im vorigen Versuch. Gläschen II verhielt sich wie das Controllgläschen: keine Spur von Auflösung.

Versuch IX. (Verdünnung 1:300.)

II	1 ccm Blut	+ 13 ccm NaCl-Lösung	+ 1 ccm 5 %iges	glycochols. Natron
III	1 „ „	+ 13 „ „	+ 1 „ 5 „	cholsaures „
VI	1 „ „	+ 13 „ „	+ 1 „ 5 „	hyochols. „
VII	1 „ „	+ 14 „ „	als Controllportion.	

Im Gläschen III erfolgte nach 4 Stunden eine vollständige Auflösung mit einem sehr geringen Bodensatz aus ungelösten Blutkörperchen, im Gläschen VI war der Bodensatz etwas grösser. Das Gläschen II zeigte nichts von einer Auflösung.

Versuch X. (Verdünnung 1:200.)

II	1 ccm Blut	+ 8 ccm NaCl-Lösung	+ 1 ccm 5 %iges	glycochols. Natron
III	1 „ „	+ 8 „ „	+ 1 „ 5 „	cholsaures „
VI	1 „ „	+ 8 „ „	+ 1 „ 5 „	hyochols. „

Gläschen III und VI zeigten schon nach 1 Stunde eine vollständige Auflösung ohne Bodensatz. Gläschen II zeigte eine geringe lackfarbene Schicht.

Also erst in einer Concentration von 1 : 100 tritt bei glycocholsaurem Natron eine theilweise Auflösung der Blutkörperchen (Gläschen II) ein. *Vollkommene Auflösung ohne Bodensatz bekam ich bei glycocholsaurem Natron erst in einer Concentration von 1 : 50.*

Bemerkt sei hier, dass das glycocholsaure Natron, welches ich bei diesen Versuchen gebraucht habe, krystallisirtes war; das *nicht krystallisirte löst viel stärker*, manchmal selbst bei 1 : 300. Es ist zu vermuthen, dass v. *Dusch*, *Kühne* etc. mit nicht krystallisirtem und daher nicht ganz reinem glycocholsauren Natron gearbeitet haben, und wahrscheinlich deshalb finden wir bei ihnen Angaben von einem starken Auflösungsvermögen desselben.

Aus den vorgeführten Versuchen sehen wir also, dass die stärkste auflösende Kraft das chenocholsaure Natron besitzt, sodann folgt das taurocholsaure, cholodinsaure, cholsaure, hyocholsaure und zuletzt das glycocholsaure Natron. Alles Weitere zeigt nachstehende, von Prof. *Kobert* aufgestellte Tabelle.

Tabelle der Auflösung

des 10—20fach mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnten Rinderblutes durch einige Agentien.

Name der Substanz.	Völlige	Theilweise	Nach welchem Beobachter?
	Auflösung der rothen Blutkörperchen erfolgt noch bei einer Concentration des Giftes von		
Cyclamin	1 : 100 000	1 : 285 000	Tufanow
Sapotoxin	1 : 10 000	1 : 150 000	Kobert, Pachorukow
Quillajasaures Natron	1 : 8 000	1 : 100 000	Kobert, Tufanow
Senegin	1 : 8 000	1 : 32 000	Atlass
Ricinus-Solvin	1 : 5 000	1 : 8 000	Kobert
Chenocholsaures Natron	1 : 700	1 : 1 500	Rywosch
Taurocholsaures Natron	1 : 600	—	Rywosch
Choloidinsaures Natron	1 : 500	—	Rywosch
Cholsaures Natron	1 : 200	–	Rywosch
Hyocholsaures Natron	1 : 200	—	Rywosch
Glycocholsaures Natron	1 : 50	—	Rywosch
Aether	1 : 13	—	Tufanow

Diese Tabelle zeigt, dass die blutkörperchen-lösende Kraft der Gallenbestandtheile hinter der der Saponinsubstanzen und des Solvins weit zurückbleibt.

v. Dusch, Röhrig und Leyden gegenüber können wir hervorheben, dass die gallensauren Salze ihre auflösende Kraft auf die Blutkörperchen nicht bloss dem Gehalte an Cholsäure verdanken, sondern dass diese Kraft auch durch die Paarung beeinflusst wird. Das taurocholsaure Natron löst viel stärker als das cholsaure (3—4 Mal stärker), das glycocholsaure dagegen viel schwächer (4 Mal schwächer). Feltz und Ritter gegenüber ist zu betonen, dass auch das cholsaure und das choloidinsaure Natron nicht als ungiftige Substanzen gelten können, ja dass sie giftiger als das glycocholsaure Salz sind. Auch aus meinen physiologisch-chemischen Versuchen, die bald besonders veröffentlicht werden sollen, geht deutlich hervor, dass die Eigenschaften der Cholsäure durch die Paarung modificirt werden und zwar nicht bloss quantitativ, sondern auch qualitativ. Das cholsaure Natron vermag nämlich nicht Eiweiss in saurer Lösung zu fällen, dagegen besitzen diese Eigenschaft das taurocholsaure, wie auch das glycocholsaure Salz, wenn auch das letztere in viel geringerem Grade als das taurocholsaure.

Was den genaueren Vorgang der Auflösung der rothen Blutkörperchen durch die gallensauren Salze anbetrifft, so haben wir darüber Angaben bei Kühne und Leyden. Kühne hat das sofortige Verschwinden von Säugethierblutkörperchen nach Zusatz von 6%igem glycocholsauren Natron gesehen. Dagegen sollen nach Kühne Froschblutzellen durch die gallensauren Salze nicht aufgelöst

werden, sondern nur sich entfärben, Leyden dagegen behauptet, dass auch die Froschblutzellen vollständig aufgelöst werden, nur sollen dieselben länger der Auflösung widerstehen. Ich fand, dass die Säugethierblutkörperchen, bevor sie sich auflösen, vollständig sich so verhalten, wie es L. Hermann in seinem Lehrbuch der experimentellen Toxikologie angiebt. Die Blutkörperchen verlieren zuerst ihre centrale Depression, an deren Stelle eine nabelartige Einziehung entsteht, der gebildete Trichter wird enger und schliesst sich; darauf erfolgt eine vollständige Auflösung. — Ganz anders verhalten sich die Froschblutkörperchen. Zu Beginn der Einwirkung sieht man, ohne irgend welche Formveränderungen zu bemerken, den Kern deutlicher hervortreten, während die Zelle selbst blasser wird. Plötzlich sehen wir den Kern mit einem Ruck aus der Zelle treten, manchmal bleibt er in der Zelle liegen, nachdem er ruckweise seine centrale Stellung verlassen. Die Zelle löst sich bald darauf vollständig auf; der Kern widersteht aber ziemlich lange, quillt endlich auf und zerfällt in Körnchen.

2. Wirkung auf das Spectrum des Blutes.

Meine Untersuchungen über diesen Punkt sind noch nicht abgeschlossen. Hier will ich nur hervorheben, dass mehr oder weniger concentrirte Lösungen der gallensauren Salze die Reduction des Oxyhämoglobins beschleunigen. Als Beleg möchte ich folgenden Versuch anführen.

Versuch XI.

In zwei gleich grossen, mittelst Glasstöpsel gut verschlossenen Fläschchen befinden sich luftfreie Blutlösungen. Das Fläschchen A enthält Blut mit destillirtem Wasser im Verhältniss von 1 : 75 versetzt; das Fläschchen B enthält dieselbe Blutmischung, nur noch mit einem Zusatz von 0,03 g taurocholsaurem Natron auf 10 ccm der Mischung. Um 10 Uhr 20 Min. ist die Mischung fertig und wird eingefüllt. Beide Gläser zeigen deutliche Oxyhämoglobinstreifen um 10 Uhr 30 Min. Um 5 Uhr 30 Min. in Fläschchen B nur reducirtes Hämoglobin; im Fläschchen A dagegen noch ganz deutlich die 2 Oxyhämoglobinstreifen erkennbar. So blieb der Zustand den Abend über. Erst am anderen Tag um 12 Uhr 15 Min. war auch das Oxyhämoglobin im Fläschchen A verschwunden und nur noch reducirtes Hämoglobin nachweisbar.

Die gallensauren Salze wirken also umgekehrt als das Cytisin, welches die Reduction des Oxyhämoglobins, wie auf p. 71 gezeigt wurde, verlangsamt.

3. Wirkung auf die Blutgerinnung.

Es ist eine bekannte Thatsache, dass viele Substanzen, welche die Blutkörperchen auflösen, auch die Blutgerinnung beschleunigen, bei gewisser Concentration sie aber auch hemmen, resp. ganz auf-

heben. Auch die Gallensäuren weichen in dieser Beziehung nicht ab. Die Ergebnisse meiner Versuche, welche mit Kaninchen- und Hundeblut angestellt wurden, lassen sich in Kurzem für das taurocholsaure Natron beispielsweise folgendermassen wiedergeben: Das Optimum der Gerinnung liegt für tauro- und chenocholsaures Natron bei einer Concentration dieser Substanzen von 1:500 im Blute; bei einer Concentration von 1:250 heben sie dagegen die Gerinnung vollständig auf. (Fügt man aber einige Tropfen einer mässig concentrirten Säure, wie etwa der Salzsäure oder Essigsäure zu, so erfolgt natürlich jetzt momentan die Gerinnung.) Bei 1 : 500 erfolgt die Gerinnung wesentlich rascher als im normalen Blute.

Wir sehen also, dass sich die gallensauren Salze sowohl in ihrem Verhalten zu den rothen Blutkörperchen als zur Fibringerinnung den Saponinsubstanzen analog verhalten. Höchst wahrscheinlich wird diese Aehnlichkeit auch für das Verhalten zum Oxyhämoglobin gelten, nur liegen zur Zeit darüber, was die Saponinkörper anlangt, noch keine Beobachtungen vor.

III. Wirkung der gallensauren Salze auf weisse Blutkörperchen, isolirte Zellen und einzellige thierische Organismen.

Wie die rothen Blutkörperchen, so unterliegen auch die weissen, ja selbst andere thierische Zellen einer Auflösung durch die gallensauren Salze. Dies gilt ferner auch für Amöben und Infusorien, wenn auch alle diese sich bedeutend resistenter erweisen. So lösen sich die Leberzellen der Säugethiere und die Flimmerzellen des Frosches nur schwer auf; die letzteren halten sich 5—10 Minuten lang ganz gut, selbst in einer 3 %igen Lösung von taurocholsaurem Natron.

IV. Wirkung der gallensauren Salze auf die Musculatur.

Schon Ranke[1]) hebt hervor, dass die gallensauren Salze eine lähmende Wirkung auf die Muskeln ausüben. Diese Lähmung ist nach seiner Meinung Folge einer chemischen Veränderung der Musculatur. Schack[2]), der scheinbar Ranke's Arbeit nicht kannte, giebt an, dass die Muskeln unter Einwirkung von Galle ihre Irritabilität verlieren und dabei sich histiologisch in der Weise verändern, dass die Querstreifung verloren geht und der Inhalt der Muskelfasern vollständig gerinnt. Auf Grund meiner Versuche kann ich diese Angaben bestätigen. Werden z. B. einzelne Froschmuskeln (Gastrocnemius, Sartorius etc.) in eine 1%ige Lösung von taurocholsaurem Natron gebracht, so schrumpfen sie stark zusammen, erstarren unter Gerinnung des Myosins nach wenigen Minuten, werden wachsartig hart, und keine

[1]) Reichert's Archiv 1864, p. 340.
[2]) Ueber die Wirkung der Galle auf das Herz. Inaug.-Dissert. Giessen 1869.

Art der Reizung vermag jetzt noch irgend welche Zuckungen hervorzurufen. Unter dem Mikroskop sehen wir, dass der Muskel seine Querstreifung verloren hat und vollständig geronnen ist. Der Vorgang bei dieser Veränderung verläuft so, wie ihn Tufanow[1]) für das Cyclamin beschreibt: „Anfangs wird die gradlinig verlaufende Querstreifung unregelmässig wellen- oder treppenförmig. Darauf sieht man auf einem hellen Grunde eine Menge stark lichtbrechender Körnchen unregelmässig zerstreut oder in Längslinien gruppirt auftreten, bis schliesslich eine klumpige, gewundene, die Contouren der Fibrillen zeigende oder auch ganz formlose Masse entsteht, durchsetzt von einer Menge kleiner Körnchen.“ Eines Symptoms möchte ich dabei erwähnen, welches meines Erachtens für den Vorgang von einiger Bedeutung ist. Wirft man einzelne Muskeln in eine verdünntere, etwa 0,5 %ige Lösung irgend eines gallensauren Salzes, so folgt zuerst eine Reihe starker Zuckungen etwa 15—20 Secunden lang, darauf erst schrumpfen die Muskeln und verändern sich wie oben erwähnt. Es scheint also, dass zuerst eine Reizung des Muskels stattfindet, wenigstens in verdünnten Lösungen; auf diese folgt dann als zweites Stadium das der Myosingerinnung.

Beim Blute sahen wir, dass die gallensauren Salze und ihre Derivate einen bedeutenden quantitativen Unterschied in ihrer Einwirkung auf dasselbe aufweisen. Einen solchen Unterschied können wir hinsichtlich des Verhaltens dieser Substanzen zur Musculatur nicht constatiren; es ist vielmehr die Differenz der Intensität der Wirkung auf die Muskeln für die einzelnen gallensauren Salze eine nur geringe. Als Beispiele mögen hier einige Versuche mit tauro- und glycocholsaurem Natron dienen.

Versuch XII.

Beide Oberschenkel eines Frosches wurden je in eine 0,8 %ige Lösung tauro-, sowie glycocholsauren Natrons gebracht und darauf mit dem Dubois'chen Inductionsapparat von Zeit zu Zeit in gleicher Weise gereizt.

Schenkel A in 0,8 %iges taurocholsaures Natron um 1 Uhr 5 Min. eingelegt.

1. Bei Reizung mit schwachen inducirten Strömen: 1 Uhr 10 Min.: Zuckung; 1 Uhr 20 Min.: Zuckung; 1 Uhr 35 Min.: Zuckung; 2 Uhr: Zuckung.
2. Bei Reizung mit bedeutend stärkeren Strömen: 2 Uhr 25 Min.: schwache Zuckung; 2 Uhr 35 Min.: kaum wahrnehmbare Zuckung; 2 Uhr 40 Min.: dasselbe Verhalten; 2 Uhr 45 Min.: dasselbe Verhalten; 2 Uhr 50 Min.: keine Zuckung.

Schenkel B in 0,8 %iges glycocholsaures Natron um 1 Uhr 5 Min. eingelegt.

1. Bei Reizung mit schwachen inducirten Strömen: 1 Uhr 10 Min.: Zuckung; 1 Uhr 30 Min.: Zuckung; 2 Uhr: Zuckung; 2 Uhr 30 Min.: Zuckung.

---

[1]) Diese Arbeiten, Bd. 1, p. 136.

2. Bei Reizung mit bedeutend stärkeren Strömen: 2 Uhr 40 Min.: schwache Zuckung; 2 Uhr 50 Min.: sehr schwache Zuckung; 3 Uhr: kaum wahrnehmbare Zuckung; 3 Uhr 10 Min.: keine Zuckung.

Versuch XIII.

Die Oberschenkel eines anderen Frosches wurden in derselben Weise behandelt wie im vorhergehenden Versuche.

Schenkel A wurde in 1%iges taurocholsaures Natron um 1 Uhr 15 Min. gebracht.

1. Bei schwachen Strömen: 1 Uhr 30 Min.: Zuckung; 1 Uhr 40 Min.: schwache Zuckung; 1 Uhr 50 Min.: kaum wahrnehmbare Zuckung; 1 Uhr 55 Min.: dasselbe Verhalten.
2. Selbst bei viel stärkeren Strömen: 2 Uhr: dasselbe Verhalten; 2 Uhr 5 Min.: keine Zuckung.

Schenkel B in 1%iges glycocholsaures Natron eingelegt um 1 Uhr 10 Min.:

1. Bei schwachen Strömen: 1 Uhr 30 Min.: Zuckung; 1 Uhr 40 Min.: dasselbe Verhalten; 1 Uhr 50 Min.: schwache Zuckung.
2. Selbst bei viel stärkeren Strömen: 2 Uhr: dasselbe Verhalten; 2 Uhr 5 Min.: kaum wahrnembare Zuckung; 2 Uhr 10 Min.: keine Zuckung.

Wir ersehen aus diesen Versuchen, dass das taurocholsaure Natron auf Muskeln etwas energischer als das glycocholsaure Natron wirkt, aber lange nicht in einem solchen Masse stärker, wie es beim Blute der Fall war. Viele andere, in analoger Weise angestellte Versuche ergaben Folgendes. Auch in der Einwirkung auf die Muskeln ist das chenocholsaure Natron das giftigste aller gallensauren Salze; in verdünnten Lösungen (0,3—0,5 %) hören die Zuckungen bei seiner Einwirkung noch etwas (3—5 Minuten) früher auf, als es bei taurocholsaurem Natron der Fall ist. Cholsaures Natron, sowie choloidinsaures und hyocholsaures wirken nur wenig energischer, als glycocholsaures. Zur Constatirung dieses Unterschiedes sind stärkere Concentrationen (1—1,5 %ige Lösungen) erforderlich.

Im Grossen und Ganzen zeigen die gallensauren Salze auch in der Einwirkung auf die Musculatur eine auffallende Aehnlichkeit mit den Saponinsubstanzen. Dieselbe zeigte sich nicht etwa nur am ausgeschnittenen Muskel, sondern auch bei Versuchen an ganzen warm- und kaltblütigen Thieren.

V. Wirkung der gallensauren Salze auf das Nervensystem.

1. Wirkung auf Gehirn und Rückenmark.

Die Frage, wie die Galle, resp. die gallensauren Salze auf das Nervensystem wirkt, spielt eine grosse Rolle in der Geschichte der Leberkrankheiten. Trotzdem aber ist sie selten Gegenstand einer

speciellen Untersuchung geworden. Die ersten, auf Experimenten beruhenden Angaben über diese Wirkung finden wir bei Ranke. Bei seinen diesbezüglichen Untersuchungen injicirte er einem Frosche 20 ccm einer 0,5 %igen Lösung glycocholsaures Natron und sah, dass nach einer Stunde die Muskeln bei Reizung des Rückenmarks nur noch schwache Zuckungen aufwiesen. 20 Minuten nach der Injection sah er bei demselben Frosche die Reflexe ganz fehlen. Daraus schliesst Ranke: „Auf die Ganglienapparate ist die Wirkung ebenso lähmend, wie auf die Musculatur, wofür das Verschwinden der Reflexe und die schwachen Zuckungen vom Rückenmark aus sprechen.“ Die Einwirkung der gallensauren Salze auf die peripheren Nerven ist nach Ranke gering. Leyden konnte Ranke's Beobachtungen nur bestätigen. Aus Leyden's Injectionsversuchen ergiebt sich, dass zuerst das centrale Nervensystem afficirt wird. Die Thiere verlieren mehr oder weniger ihre Sensibilität; auch die Bewegung und die Reflexthätigkeit erlischt, aber directe Reizungen der motorischen Nerven rufen noch lange danach Bewegungen in den Muskeln hervor. Während aber Ranke einen directen lähmenden Einfluss der gallensauren Salze auf das Nervensystem annimmt, also eine primäre Wirkung, möchte Leyden diese Lähmung als eine secundäre, erst durch das vergiftete Blut (mangelhafte Ernährung) hervorgerufene Wirkung auffassen. Wie Ranke findet auch Leyden keine Einwirkung der gallensauren Salze auf die peripheren Nerven. Bis auf den letzten Punkt kann ich diese Angaben bestätigen. Frösche, denen 0,07—0,08 g chenocholsaures oder taurocholsaures Natron resp. 0,08—0,10 g cholsaures oder glycocholsaures Natron subcutan injicirt wird, sterben gewöhnlich nach 1½—2 Stunden. Reizt man diese Frösche etwa 30—40 Minuten nach der Injection, electrisch oder mechanisch, so erfolgt keine Reaction: so können Hautstückchen, selbst Zehen abgeschnitten werden, die Frösche reagiren nicht. Präparirt man nun den Nervus ischiadicus heraus, durchschneidet ihn und reizt den peripheren Theil, so erfolgt eine energische Zuckung in der entsprechenden Extremität, dagegen erfolgt nach der Reizung des centralen Endes nur eine kaum wahrnehmbare in der anderen Extremität, und selbst diese Zuckungen hören bald darauf ganz auf. Um ins Klare zu kommen, ob die Wirkung der gallensauren Salze auf das Nervensystem eine primäre oder secundäre (Leyden, Feltz und Ritter), vielleicht durch Herzlähmung bedingte ist, machte ich wiederholt folgenden Versuch.

Versuch XIV.

Zwei gleich grossen Fröschen wird das Rückenmark blossgelegt und bei dem einen dasselbe mit etwas chenocholsaurem Natron, taurocholsaurem Natron etc. in Substanz bestreut; nach einiger Zeit, etwa nach 1—1½ Stunden, ist dann dieses Rückenmark gelähmt, so dass Reizungen desselben keine Zuckungen hervorrufen, während das Thier in Bezug auf die Circulation noch ziemlich normal ist. Beim Controllfrosch dagegen rufen selbst schwache Reizungen des blossgelegten Rückenmarks, sogar noch 24 Stunden nach der Operation, Zuckungen der Musculatur hervor. Bestreuen mit indifferenten Salzen in gleicher Menge wirkt nicht im Entferntesten so wie das mit gallensauren Salzen.

Hieraus, sowie aus vielen ähnlichen Versuchen, so roh sie auch sein mögen, glaube ich schliessen zu dürfen, dass alle gallensauren Salze, namentlich aber das chenocholsaure Natron, eine Lähmung der Centren des Nervensystems hervorrufen, und zwar eine primäre.

2. Wirkung auf die peripheren Nerven.

Es erübrigt noch zu erforschen, wie die gallensauren Salze auf die peripheren Nerven wirken. Ich stellte zu diesem Behufe eine Reihe von Versuchen folgender Art an: Der Unterschenkel eines Frosches wurde mit dem Nerv. ischiadicus herauspräparirt, der Unterschenkel in die physiologische NaCl-Lösung gelegt und der Nerv in eine Lösung von bestimmter Concentration der zu prüfenden Substanz. Der andere Unterschenkel desselben Frosches mit dem Nerv. ischiadicus in einer NaCl-Lösung von gleicher Concentration diente zur Controlle. Diese Versuche ergaben auf das Deutlichste, dass die gallensauren Salze, wie chenocholsaures Natron, taurocholsaures Natron u. s. w., selbst in einer mässigen Concentration die Leistungsfähigkeit des Nervs bedeutend alteriren. Als Belege führe ich einige Versuche an.

Versuch XV.

Der Unterschenkel eines Frosches wurde in physiologische Kochsalzlösung gebracht, der mit ihm zusammenhängende Nerv. ischiadicus aber in eine 2%ige Lösung von taurocholsaurem Natron; der Nerv wurde von Zeit zu Zeit mit möglichst schwachen Strömen des Du Bois'schen Schlittenapparats gereizt.

Bei Reizung nahe an der Durchschneidungsstelle des Nerven: 12 Uhr 35 Min.: Zuckungen der Muskeln; 12 Uhr 40 Min.: Zuckungen der Muskeln; 12 Uhr 45 Min.: Zuckungen der Muskeln.

12 Uhr 50 Min.: um eine Zuckung hervorzurufen, muss die Application ziemlich entfernt von der Durchschnittsstelle stattfinden; 12 Uhr 55 Min.: keine Zuckung mehr.

Zur Controlle diente der andere Unterschenkel, dessen Nerv gleichzeitig in 2%iger NaCl-Lösung gelegt war. Bis 3 Uhr konnten starke Zuckungen im Unterschenkel durch Reizung des Nervs hervorgerufen werden und zwar bei Applicationen der Electroden ziemlich nahe an der Durchschnittsstelle.

Versuch XVI.

Der Nerv wird in 1,5%iges taurocholsaures Natron, der Muskel wie im vorigen Versuche in physiologische Kochsalslösung gelegt.

Bei Reizung nahe an der Durchschneidungsstelle des Nerven: 10 Uhr 10 Min.: Zuckungen der Muskeln; 10 Uhr 20 Min.: Zuckungen der Muskeln.

10 Uhr 30 Min.: Zuckungen der Muskeln, aber bloss dann,

wenn die Reizung ziemlich entfernt vom durchschnittenen Ende geschieht; 10 Uhr 40 Min.: dasselbe Resultat; 10 Uhr 50 Min.: dasselbe Resultat; 11 Uhr: um Zuckungen hervorzurufen muss die Reizung noch entfernter als früher vom durchschnittenen Nervenende geschehen; 11 Uhr 10 Min.: dasselbe Verhalten; 11 Uhr 20 Min.: dasselbe Verhalten; 11 Uhr 30 Min.: der Reiz muss noch näher dem Muskel applicirt werden; 11 Uhr 40 Min.: dasselbe Verhalten; 11 Uhr 50 Min.: keine Zuckung mehr.

Zur Controlle diente der andere Unterschenkel, dessen Nerv in 1,5%iger Kochsalzlösung lag. Selbst um 4 Uhr Nachmittags erfolgten bei diesem auf Reizung des Nerven noch starke Zuckungen.

Bei Versuchen mit anderen gallensauren Salzen ergaben sich ähnliche Resultate.

Auch in geringeren Concentrationen setzen also die gallensauren Salze die Leitungsfähigkeit des Nerven herab, und zwar scheint dies bedingt zu sein durch eine chemische Veränderung des Axencylinders, welcher, wie bereits von Rumpf[1]) dargethan wurde, durch Galle aufgelöst wird, eine Thatsache, die ich nach meinen Untersuchungen bestätigen kann.

Wenn es auch a priori zu erwarten ist, dass die peripheren Nervenendigungen unter der Einwirkung der gallensauren Salze ebenfalls afficirt werden, so musste dies doch durch directe Versuche constatirt werden. Unter Verhältnissen aber, wo die Leitungsfähigkeit der Nerven afficirt wird, sind solche Versuche ziemlich schwierig. Es musste der Moment abgepasst werden, wo die Leitungsfähigkeit noch nicht erloschen, die Nervenendigung dagegen event. bereits afficirt ist. Zu diesem Behufe injicirte ich einem Frosche taurocholsaures Natron subcutan in den Oberschenkel, präparirte nach 10—15 Minuten den Ischiadicus auf seinem Verlaufe in der Extremität heraus, durchschnitt ihn und reizte darauf das periphere, sowie auch das centrale Ende. In den meisten Fällen waren die Resultate der Reizung beider Enden dieselben: entweder in beiden Extremitäten Zuckungen — d. h. bei Reizung des peripheren Endes in der gleichnamigen Extremität und bei Reizung des centralen Endes in der anderen — oder in keiner. Aus einer grossen Anzahl von Versuchen habe ich nur 2 Mal folgendes Stadium der Wirkung angetroffen: Auf Reizung des centralen Endes erfolgten Zuckungen in der nicht verletzten Extremität, auf Reizung des peripheren, aber keine der gleichnamigen Extremität, womit eine Lähmung der peripheren Endigungen der motorischen Nerven dargethan ist. Mit den anderen gallensauren Salzen dürfte man bei genügender Geduld im Experimentiren ähnliche Resultate bekommen.

Aus allen diesen Versuchen geht zur Genüge hervor, dass die gallensauren Salze alle Theile des Nervensystems in geringerem oder höherem Grade lähmend afficiren, eine Wirkung, welche bekanntlich auch den Giften der Saponingruppe zukommt.

Wie bei dem Muskel ist auch bei dem Nervensystem der Unter-

---

[1]) Citirt nach Grünhagen's Physiologie, Bd. 1, p. 522.

schied in der Wirksamkeit der verschiedenen Gallensäuren kein so bedeutender, wie es bei dem Blute der Fall ist.

Taurin und Glycocoll verhielten sich dem Nerven wie dem Muskel gegenüber ebenso indifferent wie zum Blute.

VI. Wirkung der gallensauren Salze auf die Circulation.

1. Wirkung auf das Herz.

Wie bereits erwähnt, war Röhrig der erste, der den Einfluss der Galle auf die Herzthätigkeit verfolgte. Er fand, dass die Galle in ihren Hauptbestandtheilen, den gallensauren Salzen, eine lähmende Wirkung auf die Herzthätigkeit ausübe. Diese Thatsache wurde später von mehreren anderen Forschern bestätigt. Nur herrscht keine Einigkeit in Bezug auf die Auffassung der Ursache. Röhrig vermuthet eine specifische Wirkung der gallensauren Salze auf den Herzganglienapparat; Traube misst die Schuld an dieser Herzlähmung dem durch die gallensauren Salze verdorbenen Blute bei. Dieser Meinung schliessen sich Leyden, Feltz und Ritter an. Schack und Ranke sagen, der Herzmuskel werde afficirt, da das Herz durch die gallensauren Salze ebenso chemisch verändert werde, wie jeder andere quergestreifte Muskel. Steiner[1]), Legg und namentlich Blay[2]) dagegen treten wieder für die Röhrig'sche Auffassung der gangliären Lähmung ein. — So kommt Blay z. B. auf Grund seiner Untersuchungen am Froschherzen zu folgenden wichtigen Schlüssen: 1. Die intracardialen Vagusendigungen werden durch die gallensauren Salze keineswegs beeinflusst; 2. die lähmende Einwirkung der Galle resp. ihrer Salze hat nur ihre Ursache in der deletären Wirkung derselben auf die Ganglien und zwar auf die im Sulcus des Froschherzens liegenden motorischen Remak'schen Ganglien; 3. starke Dosen wirken auch auf die Musculatur, doch ist diese Wirkung nicht die Ursache einer Pulsverlangsamung.

Nach meiner Ansicht liegt es auf der Hand, dass ein Gift, welches auf alle Ganglienapparate lähmend wirkt, keine Ausnahme mit den Herzganglien machen wird, und insofern haben, wie meine Experimente in der That darthun, Röhrig, Legg und Blay Recht. Auch die hemmenden Ganglien der Vagusenden machen in dieser Beziehung keine Ausnahme, wie ich im Gegensatz zu Blay besonders hervorheben möchte, was daraus zu schliessen ist, dass in den ersten 2—3 Minuten nach der Einwirkung der gallensauren Salze meist eine vermehrte Frequenz zu beobachten ist. Aber directe Versuche an dem ausgeschnittenen Froschherzen, sowie Durchströmungen an dem Williams'schen Apparate zeigen, dass der Herzmuskel ebenfalls stark afficirt wird, und es scheint mir wenigstens für das Froschherz sicher, dass

---

[1]) Reichert's Archiv 1874.

[2]) Exp. Unters. über die Wirkung des gallensauren Natrons auf die Herzthätigkeit. Dissert. Erlangen 1877.

die direct lähmende Einwirkung auf die Musculatur des Herzens sogar die Hauptrolle bei der Affection der Herzthätigkeit spielt.

Zur näheren Begründung dieser meiner Ansicht mögen folgende Versuche dienen.

Versuch XVII.

Ein isolirtes Froschherz wurde in 5 ccm physiologischer NaCl-Lösung gebracht; das Herz pulsirt 45 Mal in der Minute. Darauf wurde 1 ccm einer 5%igen Lösung von glycocholsaurem Natron der Flüssigkeit zugesetzt. Nach 2 Minuten, während welcher die Frequenz bis auf 50 in der Minute gestiegen war, wurde die Pulsation unregelmässig; der Ventrikel verharrte in einem halb systolischen Zustande, in 30 Secunden erfolgen bloss 4—5 unregelmässige wurmartige, fast peristaltische Bewegungen, während die Vorhöfe innerhalb derselben Zeit 20 Mal pulsirten.

Dieser Zustand hielt 20 Minuten an. Wurde nun wieder 0,5 ccm derselben Lösung von glycocholsaurem Natron hinzugesetzt, so erfolgte nach 3 Minuten unwiderruflicher Stillstand. Während dieser 3 Minuten erfolgten 3—5 Contractionen der unterirdischen bedeutend erweiterten Vorhöfe, während der Ventrikel in einem halb systolischen Zustande verharrte. Untersuchte ich nun gleich darauf den Herzmuskel mikroskopisch, so sah ich, dass er fast vollständig geronnen war.

Dieser Versuch liess sich in analoger Weise mit allen gallensauren Salzen machen. Bei den hier folgenden, zu seiner weiteren Erklärung dienenden Durchströmungsversuchen an dem Williams'schen Apparate sehen wir in den ersten Minuten des Durchströmens von mit gallensauren Salzen versetztem Blute keine Herabsetzung der Frequenz, während die Menge der bei jeder Systole ausgepumpten Flüssigkeit, also des sogen. Pulsvolumens, wohl vermindert ist. Dieses scheint mir ein wenn auch nicht ganz genügender Beweis für die Annahme zu sein, dass die Hauptaffection den Muskel trifft: die Contractionen des bereits geschwächten Herzmuskels sind in diesem Stadium nicht mehr kräftig genug, um das Blut in normaler Menge durchzupumpen, obwohl die nervösen Impulse dazu unverändert fortdauern.

Ich lasse hier einige derartige Versuche an dem Williams'schen Apparat folgen, die sämmtlich mit verdünntem Kalbsblut an den Herzen von Temporarien angestellt wurden. Die Frequenzzahlen und Quantitätszahlen beziehen sich immer auf eine ganze Minute. Die Quantität ist nach Cubikcentimetern gemessen.

Versuch XVIII.

Zeit.	Frequenz.	Quantität.	Bemerkungen.
10′ 57″	37	4,0	
59″	37	4,0	
11′ 1″	37	4,0	
3″	37	4,0	
5″	—	—	Zusatz von 1 ccm 6 %igen taurocholsauren Natrons auf 25 ccm Blutmischung. Concentration also 1 : 433.
10″	37	3,5	
12″	37	3,5	
14″	38	3,5	Herzschlag noch ganz regelmässig.
16″	38	3,5	
18″	36	3,0	
20″	36	3,2	
22″	35	3,0	Der Herzrhythmus zeigt leichte Störungen.
24″	34	2,5	
26″	30	2,0	
28″	27	2,0	
30″	27	2,0	Rhythmus sehr gestört; die Diastolen unvollkommen. Die Herzwandungen werden durchlässig.
40″	25	1,8	Die Vorhöfe erweitern sich sehr stark in der Diastole; ihre Pulsfrequenz rascher als die des Ventrikels.
45″	38 21	1,5	Die erste Pulszahl bezieht sich auf den Vorhof, die zweite auf den Ventrikel.
50″	36 21	1,0	
52″	34 20	0,5	
55″	36 20	0,4	Die Durchlässigkeit der Herzwandungen sehr stark.
12′ 0″	30 0	—	Der Ventrikel steht zeitweise ganz still. Es wird daher die Concentration des Giftes durch Zusatz von 10 ccm unvergifteter Blutmischung abgeschwächt.
8″	32 0	—	Das vergiftete Blut wird vollständig entfernt und der Apparat mit unvergiftetem neu gefüllt. Die Duchlässigkeit der Herzwandungen dauert trotzdem an, ebenso der Stillstand des Ventrikels.
11″	33 10	0,5	Die Pulsation beginnt wieder.
15″	36 21	1,5	Vorhöfe sehr stark ausgedehnt; Diastole des Ventrikels dagegen unvollkommen.
17″	36 20	1,5	
19″	34 20	1,5	
25″	32 18	1,0	
30″	30 14	1,0	
35″	32 14	1,0	
37″	32 13	1,0	
40″	30 14	1,0	
48″	30 14	1,0	
55″	30 11	0,5	Zustand noch derselbe wie 12 Uhr 15 Min. Die Durchlässigkeit ist nicht wieder geschwunden.
1′ 1″	—	—	Zusatz von 1 ccm 6 %igen taurocholsauren Natrons auf 25 ccm Blutmischung.
3″	14 11	—	
6″	5 0	—	
8″	—	—	Completer Stillstand, der durch giftfreie Blutlösung nicht wieder zu beseitigen ist. Ebenso sind Zusatz von Atropin und Digitaleïn ohne Einwirkung; ebenso der electrische Strom.

Die sofort vorgenommene mikroskopische Untersuchung ergab Schwund der Längs- und Querstreifung der Muskelfasern.

Versuch XIX.

Zeit.	Frequenz.	Quantität.	Bemerkungen.
11′ 0″	47	5,0	
3″	50	6,0	
6″	50	6,0	
9″	50	6,0	
10″	—	—	Zusatz von 1 ccm 5%igen chenocholsauren Natrons auf 25 ccm Blutmischung.
12″	50	6,0	
14″	52	6,2	Concentration also 1 : 520.
18″	52	6,5	
20″	51	6,0	
22″	50	6,0	
24″	50	5,5	
25″	50	4,5	Die Systolen sind nicht so vollständig wie früher, und sie werden in den folgenden Minuten immer kleiner.
26″	50	4,0	
28″	50	3,5	
30″	45	3,0	
31″	45	2,5	Das Herz beginnt peristaltische Bewegungen auszuführen. Die Vorhöfe beginnen für sich zu pulsiren und die Herzwandung wird durchlässig.
32″	45	2,5	
33″	45	2,5	
34″	—	—	Zusatz von noch 1 ccm 5%igen chenocholsauren Natrons. Concentration jetzt 1 : 270.
36″	45	2,5	
37″	39	2,0	Auf eine Pulsation des Ventrikels 2 oder 3 Pulsationen des Vorhofes, der sich unterdessen stark erweitert hat.
38″	33	1,7	
40″	16	1,0	
41″	10	0,5	Auf 4—5 Pulsationen des Vorhofes eine unregelmässige des Ventrikels.
42″	7	—	
43″	5	—	
44″	4	—	

5 Minuten lang pulsirte das Herz 3—7 Mal in der Minute ohne Pumpkraft. Das Herz bleibt darauf stehen in halber Systole; nur der Vorhof pulsirt 3—4 Mal in der Minute, was 3 Minuten dauert, darauf steht das Herz ganz still. Durchströmung des Herzens mit nicht vergiftetem Blute hilft nichts, auch Digitaleïn ruft keine Pulsationen hervor.

Versuch XX.

Zeit.	Frequenz.	Quantität.	Bemerkungen.
4′ 26″	46	7,7	
28″	46	7,7	
31″	46	7,8	
32″	—	—	Es werden 3 ccm einer 5%igen Lösung Natron glycocholic. zu 25 ccm Blutflüssigkeit hinzugesetzt. Concentration also 1 : 186.
34″	48	6,5	
35″	46 30	4,0	
40″	30 12	2,5	
50″	22 10	2,0	
58″	13 6	1,5	

5 Uhr 5 Min.: Completer Stillstand. Jetzt wird mit normalem Blute ausgewaschen; trotzdem keine Erholung. Das Herz fühlt sich hart an und die Musculatur ist vollständig geronnen.

Ich habe ähnliche Versuche mit allen meinen Substanzen angestellt, und diese ergaben, dass das Herz sich zu ihnen wie der Muskel

und Nerv, nicht aber wie das Blut verhält, d. h., dass der Unterschied der Intensität ihrer qualitativ durchaus gleichen Einwirkung auf das Herz nicht so erheblich ist, wie es bei dem Blute der Fall war, obgleich auch hier das cheno- und taurocholsaure Salz energischer wirken, als die übrigen Substanzen. Taurin und Glycocoll verhielten sich auch hier indifferent.

Wie schon bei Untersuchung der Wirkungen auf das Blut, die Musculatur und das Nervensystem, so ergiebt sich auch in Bezug auf das Herz eine ganz auffallende Uebereinstimmung der Wirkungen der Saponinsubstanzen mit den gallensauren Salzen. Dort wie hier sehen wir, wie die Herzganglien und der Herzmuskel gelähmt werden; die Muskelwirkung ist bei beiden auf das Froschherz eine sehr grobe, stets mit dem Mikroskop, meist aber schon beim Anfühlen und Ansehen mit dem unbewaffneten Auge merkbare. Für das Herz der Warmblüter sind dieselben Wirkungen zu vermuthen; zum Nachweis der anatomischen Veränderungen derselben sind freilich die bisher angestellten mikroskopischen Untersuchungen noch nicht genügend zahlreich.

2. Wirkung auf die Gefässe.

In Bezug darauf, wie die gallensauren Salze auf die Gefässe wirken, finden wir eine Angabe bei Feltz und Richter, entlehnt einer mir im Original unbekannten Untersuchung von Haro, dass das Blut durch enge Röhren nach Zusatz von taurocholsaurem Natron schneller abfliesst. Diese Angabe kann ich trotz mehrfacher zu diesem Behufe an Capillaren angestellten Versuche nicht bestätigen; dagegen ergaben meine Durchströmungsversuche an Fröschen, wie auch an überlebten Organen der Säugethiere, dass die Gefässe unter dem Einflusse der gallensauren Salze in grösseren Dosen stark contrahirt, in geringeren aber erweitert werden, eine Erscheinung, die auch Kiwull[1]) bei seinen Untersuchungen mit Solvinpräparaten gesehen hat. Als Beleg führe ich 2 Versuche an:

Versuch XXI.

Durchströmung eines Frosches mit Ringer'scher Lösung.
Es fliessen durch in der

1. Minute	12 ccm
2. „	12 „
3. „	12 „

Jetzt wird statt der Ringerschen Lösung zur Durchströmung eine Lösung von gallensaurem Natron 1 : 100 benutzt.

4. Minute	12,0 ccm
5. „	6,0 „
6. „	3,5 „
7. „	3,5 „
8. „	3,0 „
9. Minute	3,0 ccm
10. „	3,0 „

Nun wird wieder Ringer'sche Flüssigkeit durchgeströmt.

11. Minute	3,0 ccm
12. „	3,5 „
13. „	3,5 „
14. „	3,5 „
15. „	4,0 „
16. „	4,8 „
17. „	6,0 „
18. Minute	6,0 ccm
19. „	6,5 „

Statt der Ringer'schen Flüssigkeit wird gallensaures Natron 1 : 100 durchgeströmt.

20. Minute	4,0 ccm
21. „	3,5 „
22. „	3,0 „
23. „	2,5 „
24. „	2,5 „
25. „	2,5 „

[1]) Ueber Solvinpräparate. Inaug.-Dissert. Dorpat 1888.

Nun wird wieder Ringer'sche Flüssigkeit durchgeströmt.
26. Minute 2,5 ccm
27. Minute 2,5 ccm
28. „ 2,5 „
29. „ 2,5 „
30. „ 2,5 „
31. Minute 2,5 ccm
32. „ 2,5 „
33. „ 2,5 „

Aus diesem Versuche ist zu ersehen, dass verhältnissmässig grosse Dosen von gallensaurem Natron die Ausflussmenge stark verringern; aber dabei ist zunächst noch eine relative Erholung der Gefässe möglich (vergl. die Minuten 16—19); wird aber die Dosis noch vergrössert, resp. lässt man die Einwirkung lange dauern, so geht die Möglichkeit einer Erholung verloren (vergl. die Minuten 23—33). Fast alle Versuche, die ich nach dieser Methode anstellte, gaben ein ähnliches Resultat, so dass ich mich mit Anführung dieses einen Protokolles begnügen kann. Aus denselben Gründen werde ich auch nur einen Durchströmungsversuch an überlebenden Theilen des Warmblüters anführen. Diese Durchströmung geschah nach der in diesen Institutsarbeiten schon oft besprochenen Methode.

Versuch XXII.

Niere eines Ochsen; Durchströmung mit dem unverdünnten Blute desselben Thieres etwa 45 Minuten nach dem Schlachten. Das angewandte Gift war Natron taurocholicum, welches in wässeriger Lösung dem Blute zugesetzt wurde. Das Blut strömte unter einem constanten Drucke von nur 100 mm Hg durch das Organ.

Zeit.	Ausfliessende Blutmenge pro Minute in ccm.	Concentration des Giftes im Blute.	Absolute Giftmenge, welche durch das Organ floss.	Bemerkungen.
	Normales Blut			
4′ 0″	30			Beginn der Durchströmung.
1″	20			
2″	15			
3″	15			
4″	15			
5″	15			
	Vergiftetes Blut			
6″	15			
7″	17	1 : 1000		Deutliche Zunahme der Ausflussmenge von der zweiten Minute an.
8″	20			
9″	26		78 mg	
	Normales Blut			
10″	27			
11″	25			
12″	25			
13″	25			
	Vergiftetes Blut			
14″	25			Dieselbe Wirkung wie oben.
15″	42	1 : 1000		
16″	48		115 mg	
	Normales Blut			
17″	49			Die Giftwirkung lässt langsam nach und der Strom kehrt allmählig zur früheren Breite zurück.
18″	33			
19″	31			
20″	32			

Zeit.	Ausfliessende Blutmenge pro Minute in ccm.	Concentration des Giftes im Blute.	Absolute Giftmenge, welche durch das Organ floss.	Bemerkungen.
4′ 21″	30			
22″	26			
23″	26			
24″	26			
	Vergiftetes Blut			
26″	31			
27″	58	1 : 2000		Deutliche Stromverbreiterung von der zweiten Minute ab.
28″	59		74 mg	
	Normales Blut			
29″	58			
31″	27			
32″	30			Allmählig verengt sich das Strombett wieder.
33″	27			
34″	26			
35″	24			
36″	25			
37″	23			
38″	23			
39″	21			
	Vergiftetes Blut			
41″	30	1 : 2000		
42″	35		32 mg	Wieder Verbreiterung in der zweiten Minute.
	Normales Blut			
43″	35			
44″	28			Wieder Verengerung durch normales Blut zur Norm.
45″	26			
46″	26			
47″	26			
48″	26			
	Vergiftetes Blut			
49″	28			Bei dieser Concentration tritt Starre der Gefässwandung und dadurch erhebliche Verschmälerung des Blutstromes ein.
50″	17			
51″	18	1 : 200		
52″	14			
53″	10			
54″	10		485 mg	
	Normales Blut			
55″	18			
56″	28			Normales Blut beseitigt die Starre und jetzt tritt für einige Minuten dieselbe Wirkung wie vorhin, nämlich Gefässerweiterung ein, die allmählig vorüber geht und nun wieder normaler Breite Platz macht.
57″	36			
58″	50			
59″	44			
5′ 0″	40			
1″	35			
2″	34			
3″	31			
4″	27			
5″	26			
6″	25			
7″	24			
8″	26			
9″	24			
10″	23			
11″	20			
12″	20			
13″	20			

Zeit.	Ausfliessende Blutmenge pro Minute in ccm.	Concentration des Giftes im Blute.	Absolute Giftmenge, welche durch das Organ floss.	Bemerkungen.
	Vergiftetes Blut			
5′ 14″	20	1 : 200		
15″	8			Die Verengerung des Strombettes tritt schon in der zweiten Minute wieder ein.
16″	8			
17″	5		205 mg	
	Normales Blut			
18″	5			
19″	6			
20″	6			
21″	7			
22″	6			Langsamer Schwund der Starre der Gefässe.
23″	15			
24″	20			Abbruch des Versuchs.

Als Resultat aller meiner in dieser Richtung angestellten Versuche glaube ich folgenden Schluss ziehen zu können. Bei Zusatz geringer Mengen von irgend einem gallensauren Salze tritt deutliche Verbreiterung, bei grossen Mengen ähnlich wie beim Cyclamin Verschmälerung der Gefässe ein. Die Verbreiterung muss als Lähmung der Wandganglien, die Verengerung als Wandstarre aufgefasst werden. Bei der Durchströmung am Frosche wurde in Folge zu grosser Mengen des angewandten Giftes oder in Folge besonderer Empfindlichkeit der Froschgefässe nur das zweite Stadium der Vergiftung wahrgenommen, d. h. Abnahme der Ausflussmenge. Da die Frösche nicht mit Blut durchströmt werden, so sind die Versuche an Warmblüterorganen entschieden beweisender.

VII. Wirkung der gallensauren Salze auf den Verdauungstractus.

Der erste, welcher Thieren Galle per os applicirte, war Bouisson. Er brachte einem Hunde in den Magen 120 g Galle. Um die Entleerung derselben durch Erbrechen zu verhindern, wurde die Speiseröhre unterbunden. Es zeigten sich deutliche Anstrengungen zum Erbrechen; später erfolgte heftiger Durchfall. Das Thier war während dieser Zeit „traurig und niedergeschlagen“, erholte sich aber bald. Leyden machte einen ähnlichen Versuch an einem Kaninchen. Es trat ebenfalls heftiger Durchfall ein. Das Thier frass seit der Application nichts. Der Harn enthielt weder Gallenfarbstoff noch Gallensäuren. 7 Tage nach der Application starb das Thier, die Section ergab nichts Abnormes. Ich stellte meine Versuche an Hühnern und Kaninchen an.

Versuch XXIII.

50 g eingedickter Ochsengalle wurden zu 54 Pillen verarbeitet und 2 Hühnern im Verlaufe von 3 Tagen verfüttert (an den ersten

2 Tagen bekam jedes Huhn je 11, am 3. je 5 Pillen). Schon am 1. Tag trat, etwa 3 Stunden nach der Verabreichung, heftiger Durchfall (grüner stark schaumiger Koth) ein. Ausser einer unangenehmen Geschmacksempfindung, welche man aus den Mund- und Schluckbewegungen, wie aus dem öfteren Abwischen des Schnabels an den Federn leicht ersehen konnte, war am 1. Tage im allgemeinen Verhalten der Hühner nichts Abnormes zu bemerken. Dagegen trat Mattigkeit, vollständige Appetitlosigkeit am 2., 3. Tage ein; der Durst war dagegen ungeheuer. Die Hühner tranken fast den ganzen Tag hindurch. Aus dem Munde floss beständig Speichel; zu gleicher Zeit fand gallige Kothentleerung, scheinbar unwillkürlich, statt. Morgens am 4. Tage waren beide Hühner todt.

Section. Der Kropf (ingluvies) mit einer weisslich-grünen Masse angefüllt; seine Schleimhaut stark geröthet, an manchen Stellen selbst necrotisirt. Die Magenhaut gallig tingirt, so auch der ganze Darmtractus, der fast vollständig, bis auf die Blinddärme, leer ist. Der rechte und linke Leberlappen sind an einigen Stellen braungrün gefärbt.

Der Tod erfolgte wahrscheinlich ausser durch die directe Giftwirkung der Galle auch aus Inanition, da ja, wie bekannt, Galle die Magenverdauung aufhebt (Brücke, Hamarsten, Maly und Emich). Vielleicht ist auch die starke Entzündung des Kropfes, der, wie gesagt, selbst stellenweise necrotisirt war, mit als Todesursache zu beschuldigen.

Auch Kaninchen starben, fast unter denselben Erscheinungen wie die Hühner, wenn ihnen 50 ccm 10 %ige Lösung eingedickter Ochsengalle im Verlauf von 3 Tagen in den Magen gebracht wurden. Auch bei ihnen erfolgte der Tod am 4. Tage nach der Application.

In allen Fällen ergab bei ihnen die Section eine starke Entzündung des Magens. Der ganze Darmtractus war immer etwas gallig tingirt, die Schleimhaut ging mit dem wenigen vorhandenen Koth beim Abspülen ab. Bei einem Falle war eine stark ausgeprägte Gangrän der Magenwandungen zu constatiren.

Diese Versuche berechtigen uns zu dem Schlusse, dass grosse Mengen von Galle im Magen sehr schädlich wirken und selbst den Tod verursachen können. Kleinere Mengen wurden gut vertragen oder hatten höchstens eine zeitweise Verminderung des Appetits und etwas Diarrhoe zur Folge.

VIII. Wirkung der gallensauren Salze bei subcutaner Injection.

Leyden führte eine ganze Reihe derartiger Injectionen an Fröschen aus und fand, dass die Frösche zuerst ihre Sensibilität verlieren, darauf erlöschen die Reflexe; das Herz fand er auch noch nach dem Tode schwach pulsiren mit stark ausgeprägten Diastolen. Schon bei dem Capitel über die Wirkung der gallensauren Salze auf das Nervensystem hatten wir Gelegenheit, Leyden's Angaben zu be-

stätigen. Dies gilt auch für dieses Capitel hier. Es handelt sich hier für mich namentlich um die Auffindung der kleinsten tödtlichen Dose jeder der geprüften Substanzen. Zu diesen Versuchen wurden zunächst Frösche von ca. 40—50 g Körpergewicht benutzt.

Am kleinsten ist die letale Dosis bei dem chenocholsauren Natron. 0,05 g ruft beständig bei Fröschen den Tod herbei, dagegen ertragen die Thiere diese Dosis von den anderen Substanzen mehr oder weniger gut. Darauf folgen taurocholsaures und choloidinsaures Natron, für welche 0,06—0,07 g die tödtliche Dosis ist; dann cholsaures Natron, welches in der Menge von 0,08 g tödtlich wirkt. Am wenigsten giftig sind aber hyocholsaures und glycocholsaures Natron: diese tödten einen Frosch erst in einer Dose von 0,10 g.

Versuch XXIV.

5 Uhr 25 Min. wird einem Frosch 0,05 g chenocholsaures Natron injicirt. 5 Uhr 35 Min.: Lähmung der hinteren Extremitäten; der Frosch zieht sie nicht zurück, selbst nicht auf Reize. 6 Uhr: Nirgends Reaction auf mechanische Reizungen (Kneifen, Stechen); nur das Auge schliesst der Frosch auf directe Berührung. 6 Uhr 25 Min.: Der Frosch liegt ausgestreckt auf dem Rücken; kein einziges Lebenssymptom vorhanden; die Augen reagiren nicht mehr auf mechanische Reize, die Extremitäten sind schlaff ausgestreckt. Das freigelegte Herz pulsirt aber noch.

6 Uhr 30 Min.: Section. Starke Injection der Därme. Die Muskeln der Extremitäten unter das Mikroskop gebracht weisen meist geronnene und nur ab und zu normale Fasern auf. Das Herz schlägt noch ganz schwach und sehr langsam; sein Zustand ist ein halb diastolischer. Mikroskopisch weist es beträchtliche Mengen von Fasern auf, die wie gekocht aussehen.

Versuch XXV.

9 Uhr: 0,05 g cholsaures Natron wird einem Frosch injicirt. 9 Uhr 15 Min.: Schwerfällige Abwehrbewegungen auf Reize; der Frosch kriecht träge umher. Sprungbewegungen kann er nicht ausführen. 10 Uhr 30 Min.: Derselbe Zustand, nur etwas weniger stark ausgesprochen. 12 Uhr: Thier hat sich vollständig erholt.

Versuch XXVI.

10 Uhr: Einem Frosch wird 0,1 g glycocholsaures Natron injicirt. 10 Uhr 30 Min.: Lähmung der hinteren Extremitäten. 1 Uhr: Thier liegt wie todt; Herz macht noch schwache rhythmische Contractionen. 2 Uhr: todt. Die meisten Muskeln bei der sofort erfolgenden Untersuchung durch Inductionsströme kaum erregbar, auf Reizung des Rückenmarks erfolgen nur ganz schwache Zuckungen; wird das Gehirn gereizt, so erfolgen keine. Herz mechanisch und electrisch erregbar.

Ich machte auch einige subcutane Injectionen an Säugethieren, und zwar an Ratten und Kaninchen. Von der grossen Anzahl solcher Versuche lasse ich einige folgen.

Versuch XXVII.

Ratte von 177 g Körpergewicht erhält um 12 Uhr 0,08 g taurocholsaures Natron injicirt. Schon nach einigen Minuten grosse Mattigkeit, stark verminderte Athemfrequenz. Die Ratte liegt ruhig, ab und zu erhebt sie sich, legt sich aber bald wieder hin und verharrt in diesem Zustande ungefähr 1 Stunde. 9 Uhr Abends todt.

Section. Hyperämie der Leber. Herz (die rechte und die linke Kammer) voll von rothschwarzen Blutgerinnseln. Der Darm in den verschiedensten Abschnitten stark entzündet, zum Theil mit blutigem Inhalt gefüllt.

Versuch XXVIII.

Ratte von 168 g Körpergewicht erhält um 11 Uhr 30 Min. 0,08 g glycocholsaures Natron subcutan injicirt am Rücken. 2 Uhr: Mattigkeit; schweres Athmen. 5 Uhr: Somnolenz; Parese der hinteren Extremitäten. Am anderen Morgen todt.

Section. Hyperämie der Därme; blutiger Inhalt in denselben. Das Herz und zwar der linke wie der rechte Ventrikel voll von geronnenem Blute.

Versuch XXIX.

Männliches Kaninchen von 1900 g Körpergewicht erhält um 11 Uhr 30 Min. 0,84 g taurocholsaures Natron subcutan injicirt. Abends besteht Mattigkeit, geringer Appetit, verlangsamte Athmung. Dieser Zustand hielt 3 Tage an, worauf sich ein comaähnlicher Zustand entwickelte. Am 4. Tage 9 Uhr Abends erfolgte der Tod. Leiche am anderen Morgen untersucht.

Section. Darm stark hyperämisch, an einigen Stellen hämorrhagisch; der Inhalt grösstentheils blutig. Das Mesenterium hyperämisch, besonders am Omentum majus. Leber rothschwarz; auf der Schnittfläche quillt lackfarbiges Blut hervor. In den Nieren Mark- und Rindenschicht gleichfarbig dunkelroth. Das Herz, rechter wie linker Ventrikel, war vollständig gefüllt mit coagulirtem schwarzen Blute.

Derartige Versuche habe ich recht viele mit den verschiedenen gallensauren Salzen angestellt und resumire daraus Folgendes. Mattigkeit, sowie bei grösseren Dosen ein dem Coma ähnlicher Zustand, trat fast bei allen Versuchsthieren auf. Verminderte Athemfrequenz, Appetitlosigkeit, Durchfall ergänzen das Intoxicationsbild. Niemals habe ich dagegen bei subcutanen Injectionen irgend

welche Convulsionen oder krampfähnliche Zustände zu beobachten Gelegenheit gehabt. Die Mattigkeit ist wahrscheinlich durch die Lähmung der quergestreiften Musculatur bedingt, die mehrmals in den verschiedensten Muskelgruppen nachweisbar war. Der oft auftretende comaähnliche Zustand und die Somnolenz sind der Lähmung des Centralnervensystems zuzuschreiben. Beständig fanden sich auch folgende Ergebnisse bei der Section: Das Herz voll von geronnenem Blute und zwar in den meisten Fällen wie die linke, so auch die rechte Kammer, was für eine Herzparalyse spricht. Starke Injection der Därme, selbst blutiger Inhalt derselben und blutige Imbibition fehlten ebenfalls selten, und zwar selbst dann nicht, wenn die Autopsie wenige Minuten nach dem Tode vorgenommen wurde. Diese Darmerscheinungen finden wahrscheinlich in Folgendem ihre Erklärung. Durch die allmählige Herzparalyse erfolgt Hyperämie der Därme, und da die gallensauren Salze die Blutkörperchen aufzulösen vermögen und die Gefässwandungen durchlässiger machen, so tritt in den Darm entweder gelöstes Hämoglobin oder auch Blutserum mit einzelnen noch unverletzten Blutkörperchen in beträchtlicher Menge ein. Es ist nämlich durch Prof. Kobert und seine Schüler gezeigt worden, dass alle Stoffe, welche die Blutkörperchen lösen, den Darm entzünden, wie z. B. Sapotoxin, Quillajasäure, Senegin und Solvin, und es schliesst sich daher auch in dieser Beziehung die Wirkung der Gallensäuren der der Saponinsubstanzen eng an.

Ich machte einige subcutane Injectionen auch mit Cholesterin. Bei der Untersuchung der Wirkung des Cholesterins stösst man auf Schwierigkeiten, da es für diese Substanz kein indifferentes Lösungsmittel giebt. Nun schien jetzt ein solches gefunden zu sein, nämlich das Solvin, da von seiner Giftigkeit bis vor Kurzem nichts bekannt war. Unterdessen wurde im hiesigen pharmakologischen Institut von Prof. Kobert[1]) seine Giftigkeit nachgewiesen, und meine Versuche haben dadurch an Werth verloren, aber bloss in einem gewissen Grade, andererseits haben sie nämlich gerade dadurch an Werth gewonnen, dass die Thiere trotz der durch das Solvin gesetzten Complication am Leben blieben. Ich glaube, dass die Anführung eines Versuchs genügt.

Versuch XXX.

Einem Hunde von 7 kg wurde 0,5 g Cholesterin, in 2 ccm Ricinus-Solvin von Müller-Jacobs gelöst und darauf mit 2 ccm Wasser vermischt, vorsichtig subcutan, aber auf ein Mal injicirt. Es trat an der Injectionsstelle eine abscessartige Anschwellung auf, die aber, ohne geöffnet zu sein, nach 3 Tagen verging. In den ersten Tagen war der Hund etwas matt. Darauf erholte er sich vollständig und zeigte bei wochenlanger Beobachtung nicht die geringste Störung mehr.

Während Koloman Müller bei einem kräftigen Hunde nach zweimaliger Injection von 0,045 g Cholesterin schwere Störungen, ja

---

[1]) Ueber den therapeutischen Werth des Solvins. Therapeutische Monatshefte 1887. December.

selbst den Tod verzeichnen konnte, habe ich bei einem kleineren Hunde nach einer mehr als 10 Mal grösseren Dose keine Störungen eintreten sehen. Der Grund dieser Differenz liegt in Folgendem. K. Müller injicirte erstens nicht gelöstes, sondern gepulvertes Cholesterin; zweitens, er injicirte dieses direct ins Blut; drittens war sein Verdünnungsmittel das giftige Glycerin. Die Frage über die „Cholesterämie" ist zwar durch meine Versuche keineswegs endgültig gelöst, aber Müller's Behauptung, dass das Cholesterin eine eminent giftige Substanz sei, selbst viel giftiger, als die Gallensäuren, haben durch meine Versuche an Beweiskraft verloren.

IX. Wirkung der gallensauren Salze bei intravenöser Application.

Die Versuche mit Veneninjection, die von verschiedenen Forschern gemacht worden sind, sind sehr zahlreich. Sie wurden bereits von mir im historischen Theil erwähnt. Hier möchte ich bloss das allgemeine Intoxicationsbild, welches wir bei den Autoren finden, anführen, um darauf dasselbe mit meinen Ergebnissen zu vergleichen.

Nach v. Dusch folgen auf die Injectionen stets leichtere oder stärkere Krämpfe, Erbrechen, verlangsamtes Athmen. Bei den Versuchen mit grossen Dosen erfolgt der Tod stets unter tetanischen Krämpfen und asphyktischen Erscheinungen. Frerichs, der zwar meist überhaupt keine Störungen nach Galleninjection fand, sah doch zuweilen den Tod unter Krämpfen eintreten. Er schreibt es aber nicht der Wirkung der Gallensäuren zu, sondern leitet es von zufälliger gleichzeitiger Einspritzung von Luft her. Kühne sah bei seinen Versuchen bloss Erbrechen, Mattigkeit und Appetitlosigkeit eintreten. Die Thiere erholten sich aber bald. Erfolgte aber bei seinen Versuchsthieren der Tod, so geschah es immer in Begleitung von heftigen tetanischen Krämpfen. Nach Röhrig gleicht der Tod aller seiner Versuchsthiere eher einem „sanften Einschlafen", so dass, hätte man nicht aus dem Verschwimmen und der Undeutlichkeit der Herzschläge, sowie aus den plötzlich enorm beschleunigten Respirationszügen den nahen Tod geahnt, die schwachen Zeichen des erlöschenden Lebens leicht hätten entgehen können. Die Todesursache schreibt er einer allmähligen Herzparalyse zu. Nach Leyden äussern sich die Vergiftungserscheinungen in einer verlangsamten Pulsfrequenz, begleitet von einem leichten Sinken der Körpertemperatur, in Mattigkeit, schlafähnlichem, comatösen Zustande, welcher entweder bald vorübergehen kann oder, bei grossen Dosen, mit dem Tode endet. Manchmal treten vor diesen Lähmungserscheinungen auch heftige Reizerscheinungen, die sich in allgemeinen Convulsionen äussern, auf. Fast dasselbe Intoxicationsbild finden wir bei Feltz und Ritter. Diese französischen Forscher fügen nur noch hinzu, dass Speichelfluss und starker Durchfall bei den intravenösen Injectionen ebenfalls nie fehlen. Von den anderen auftretenden Veränderungen ist zu erwähnen, dass Kühne, Leyden, Feltz und Ritter im Harn Gallenfarbstoff,

Gallensäuren, Hämoglobin, selbst Eiweiss nachweisen konnten. Frerichs dagegen behauptet, abgesehen von dem Gehalt an Hämoglobin und Gallenfarbstoff sei der Harn vollständig normal. Leyden will auch eine starke Degeneration der Leberzellen und der Nierenepithelien, wenn auch nicht immer, nach solchen Injectionen beobachtet haben. Was die Maximaldosis anbetrifft, so finden wir bei Leyden die Angabe, dass selbst bei einem kräftigen Hunde etwa 2 g glycocholsaures Natron hinreichen, um ihn in 1—2 Stunden zu tödten. Genauere Angaben finden wir bei Feltz und Ritter. Nach ihnen wirken bei Hunden 0,46 g taurocholsauren Natrons und 0,64 g glycocholsauren Natrons pro Kilogramm Körpergewicht von der Vene aus unbedingt tödtlich.

Im Allgemeinen gleichen die Erscheinungen, die wir bei mehreren Thieren nach intravenösen Injectionen beobachteten, denen, die Leyden, Feltz und Ritter angeben. Pulsverlangsamung, oft von einer Herabsetzung der Körpertemperatur begleitet, verlangsamtes, erschwertes Athmen, Mattigkeit, Niedergeschlagenheit, schlafähnlicher Zustand, Erbrechen, das waren Erscheinungen, die mehr oder weniger bei allen unseren Versuchen exquisit ausgesprochen waren, gleichgültig ob das Thier sich bald darauf erholte oder zu Grunde ging. Speichelfluss und Durchfall waren niemals zu bemerken. Auf Grund unserer Beobachtungen müssen wir Röhrig beipflichten, dem der Tod mehr einem „sanften Einschlafen“ ähnlich erschien; Convulsionen und Krämpfe haben wir niemals bei unseren Versuchsthieren constatiren können. Im Harn war oft, aber lange nicht immer, Gallenfarbstoff nachweisbar; Eiweiss trat nur dann hinzu, wenn der Harn blutig war. In solchen Fällen konnten selbst Harncylinder nachgewiesen werden, eine Erscheinung, die nach Nothnagel für schwere Fälle von Icterus ebenso charakteristisch ist, wie die Pulsverlangsamung. Eine eingehende pathologisch-anatomische Untersuchung der Organe mit Serienschnitten [1]) habe ich nicht ausgeführt; aber auf Grund der einzelnen gemachten Schnitte des Herzens, der Leber und Niere, im frischen und gehärteten Zustande, möchte ich doch hervorheben, dass die Leberzellen wenig verändert werden, dagegen erleiden erhebliche Veränderungen die Muskelzellen des Herzens, sowie die Epithelien der Harncanälchen. Die Herzveränderungen waren den bei Fröschen von mir beobachteten analog, nur lange nicht so stark ausgesprochen. Abgesehen von der Imprägnation mit Gallenfarbstoff, waren die Nierenepithelien stellenweise geschrumpft, mit undeutlichem Kern, stellenweise dagegen stark gequollen, im Stadium der Coagulationsnecrose; an einzelnen Strecken fehlte jegliches Epithel überhaupt.

Was die tödtliche Dosis anbetrifft, so kann ich im Allgemeinen Feltz und Ritter beistimmen, dass das taurocholsaure Natron giftiger sei, als das glycocholsaure; aber die Menge, die Feltz und Ritter angeben, ist meinen Versuchen zu Folge zu gering, wenigstens für Hunde. Auf Ratten wirken diese Substanzen,

[1]) Wie ungemein förderlich derartige pharmakologische Untersuchungen mit Serienschnitten sind, zeigt die eben erschienene Abhandlung meines Commilitonen Natanson über das Pyrogallol. (Inaug.-Dissert. Dorpat 1888.)

in der oben erwähnten Dosis pro Kilogramm gerechnet, immer tödtlich, selbst bei subcutaner Injection. Dagegen reichen für Kaninchen bei intravenöser Application (V. jugularis) geringere Mengen (0,35 g für taurocholsaures Natron und 0,5 für glycocholsaures Natron pro Kilogramm Körpergewicht) aus, um bei Injection auf ein Mal den Tod noch auf dem Injectionstische hervorzurufen. Hunde aber ertragen selbst 0,5 g taurocholsaures Natron pro Kilogramm. Bloss nach Injectionen von 0,6—0,7 g war der tödtliche Ausgang sicher; für glycocholsaures Natron bedurfte es 0,8—1,0 g pro Kilogramm, um Hunde sicher zu tödten.

Wir ersehen hieraus, dass Dusch Recht hatte, wenn er angiebt, dass Kaninchen gegen Galle empfindlicher sind als Hunde, und Röhrig irrt entschieden, wenn er annimmt, dass alle Thiere (Kaninchen, Hunde) sich gegen die Wirkung der Galle gleich verhalten, und es hänge bloss von dem verschiedenen Körpergewichte ab.

Die Ergebnisse der Sectionen sind dieselben wie bei den subcutanen Injectionen. Starke Hyperämie der Därme, oft von subserösen und submucösen Entzündungen begleitet, selbst blutiger Inhalt fehlte selten. In manchen Fällen waren, gleich nach dem Tode, beide Herzkammern voll mit geronnenem Blute. — Es sind in der Litteratur so viel Protokolle derartiger Versuche vorhanden, dass ich mich darauf beschränke, bloss drei anzuführen, da im Grossen und Ganzen diese Protokolle unter einander gleich sind.

Versuch XXXI.

6./VI., 12 Uhr: Hund von 5,4 kg Körpergewicht erhält in die Vena saphena 2,7 g taurocholsaures Natron, in 12 ccm Wasser gelöst, injicirt (0,5 pro Kilogramm). Die Injection dauert 15 Minuten. Während der Operation unangenehme Geschmacksempfindung (der Hund leckt beständig mit der Zunge); sonst nichts Auffallendes. Nach dem Losbinden ist das früher muntere Thier traurig, matt, erbricht alles, was es vorher gefressen hat. Der Hund legt sich alsdann hin und liegt bewegungslos auf der Seite; auf das Anrufen antwortet er nicht. Um 3 Uhr liegt es noch immer sehr matt, schläfrig. Der Puls, der vor der Operation 27 in 15 Secunden betrug, fällt nach der Operation auf 20. Temperatur, früher 38,9°, ist nachher 38,1°. Um 5 Uhr war der Puls 18 in 15 Secunden. Angebotenes Essen nimmt das Thier nicht an. 7./VI. Hund noch immer matt, frisst aber ganz gut. Puls 25 in 15 Secunden, Temperatur 38,7°. An demselben Tage 200 ccm Harn gesammelt. Reaction desselben alkalisch, Farbe blutig (die Untersuchung mit dem Spectroskop ergiebt Oxyhämoglobin), er enthält Eiweiss. Im Sedimente, welches aus zerbröckelten Epithelien, Pigmentkörnern und Krystallen von phosphorsaurem Ammoniak-Magnesia besteht, sind einzelne glänzende, etwas gewundene Harncylinder von grünlicher Farbe wahrnehmbar. Gallenfarbstoffreaction zweifelhaft, dagegen gab das etwas concentrirte alkoholische Extrakt des eingedampften Harns deutliche Gallensäurereaction. 8./VI. Der Hund munterer, der Harn (400 ccm) von derselben Beschaffenheit

wie gestern, bloss nicht so blutig. 9./VI. Der Hund ziemlich normal. Der Harn ist von saurer Reaction und von hellgelber Farbe. Puls 27 in 15 Secunden; Temp. 38,8°. — Später völlige Erholung.

Versuch XXXII.

21./VI., 1 Uhr. Eine Hündin von 5,5 kg Körpergewicht erhält 3,5 g taurocholsaures Natron in die Vena saphena injicirt. Ausser schlechter Geschmacksempfindung während der Operation, die 20 Min. dauerte, nichts Abnormes. Nach dem Losbinden war das sonst muntere Thier sehr niedergeschlagen, matt. Der Puls sinkt rasch von 28 in der $^1/_4$ Minute auf 18; es wird stark blutiger Harn entleert.

22./VI., 10 Uhr Morgens todt.

Section. Niere dunkel, Corticalschicht stark hyperämisch, die Markschicht weist dunkelrothe Radiärstreifung auf. Beide Ventrikel des Herzens strotzend mit Blutgerinnseln gefüllt. Die Lunge emphysematisch, Leber normal. Der Darm stark hyperämisch, im subserösen und submucösen Gewebe lange Strecken stark geröthet. Darminhalt blutig. Einige durch die Niere gemachte Schnitte zeigen, dass das Epithel der Harncanälchen körnig tingirt, stellenweise geschrumpft, stellenweise gequollen ist und streckenweise ganz fehlt.

Versuch XXXIII.

3./X., 10 Uhr. Ein Hund von 4,2 kg Körpergewicht erhält 3,2 g taurocholsaures Natron in die Fussvene injicirt. Die Operation dauerte 20 Min. Die früher deutlich fühlbaren Herzschläge wurden allmählig schwächer, bis sie endlich, nach 30 Min., ganz aufhörten. Thier ist todt. Der Tod trat ganz ohne Krämpfe ein.

Section. Beide Herzkammern voll mit geronnenem Blute. Därme und Nieren stark hyperämisch, der Darm voll von flüssigem Blute.

X. Rückblick.

Wir wollen hier in wenigen Worten zusammenfassen, was wir über die Giftigkeit der Galle, resp. ihrer Bestandtheile eruirt haben. Die Galle löst die Blutkörperchen, die rothen wie die weissen; auch die anderen thierischen Zellen, wie Flimmer- und Leberzellen unterliegen dieser Wirkung, wenn auch die letzteren sich als resistenter erweisen. Der Muskel, in Galle gebracht, wird bedeutend alterirt: er verliert seine Irritabilität und nach längerer oder kürzerer Zeit gerinnt er vollständig. Dieses beweist, dass die Galle direct den Muskel afficirt, also nicht erst durch Vermittelung des Blutes. Das Herz als quergestreifter Muskel unterliegt derselben Wirkung.

Auf das Centralnervensystem übt die Galle, ebenfalls primär, eine lähmende Wirkung. Auch die Leitungsfähigkeit der Nerven, welche sich ebenso wie der Muskel histiologisch - chemisch verändern, schwindet; die Markscheide gerinnt, zerfällt in Myelintropfen, der Axencylinder löst sich auf, wird erheblich alterirt, die peripheren

Nervenendigungen werden ebenfalls afficirt. Die Untersuchungen der verschiedenen Bestandtheile der Galle auf diese Wirkung ergaben, dass die Ochsengalle ihre Giftigkeit dem Gehalte an taurocholsaurem und glycocholsaurem Natron verdankt. Die nächsten Derivate derselben, Choloidinsäure und Cholsäure sind ebenfalls giftig. Auch chenocholsaures Natron und hyocholsaures Natron besitzen toxische Eigenschaften.

Der Vergleich dieser Substanzen zwischen einander ergiebt, dass am stärksten giftig das chenocholsaure Natron wirkt. Ihm folgen taurocholsaures, choloidinsaures, cholsaures, hyocholsaures und als das schwächste glycocholsaures Natron.

Am deutlichsten äussert sich dieser Unterschied bei der Wirkung auf das Blut. Nehmen wir die Wirkung des glycocholsauren Natrons für 1, so ist die Wirkung des chenocholsauren Natrons 14, des taurocholsauren 12, des choloidinsauren 10, des cholsauren und hyocholsauren 4 Mal so gross, als die Wirkung des glycocholsauren. Bei der Wirkung auf den Muskel und Nerv ist dieser Unterschied lange nicht so gross. Die letalen Dosen dieser Substanzen verhalten sich zu einander nicht in dem quantitativen Verhältniss wie ihre Wirkung auf das Blut, sondern wie ihre Wirkung auf den Muskel und das Nervensystem. Die letale Dosis für Frösche z. B. ist für chenocholsaures Natron 0,05 g, für glycocholsaures Natron 0,1, also nur 2 : 1. Hieraus ersehen wir, dass die toxische Wirkung der gallensauren Salze nicht bloss in ihrem Vermögen, Blutkörperchen aufzulösen, liegt, sondern vielmehr in ihrer Wirkung auf die Musculatur (Herz) und das Nervensystem. Diese Substanzen sind überhaupt Gifte für jedes protoplasmatische Gebilde, d. h. sie sind Protoplasmagifte, wie Quillajasäure, Senegin, Sapotoxin, Solvin. Sie besitzen so viel Aehnlichkeit in ihrem toxischen Verhalten mit diesen Substanzen, dass ich mich veranlasst fühlte, auch nach einer Aehnlichkeit in chemischer Beziehung zu suchen, und wirklich geben Sapotoxin, Quillajasäure und Ricinus-Solvin prachtvoll die Pettenkofer'sche Reaction. Quillajasäure fällt ferner, wie Pachorukow nachgewiesen hat, Eiweiss, was auch die gallensauren Salze in saurer Lösung thun. Sapotoxin giebt zwar keine deutliche Fällung, aber eine starke Opalascenz in saurer Lösung mit Eiweiss. Solvin aber giebt in saurer Lösung einen voluminösen Eiweissniederschlag, welcher durch nichts sich von dem Niederschlage durch Taurocholsäure unterscheidet. Ich will daraufhin keineswegs eine chemische Verwandtschaft dieser Körper behaupten, aber interessant ist die Aehnlichkeit unbedingt.

Vergleichen wir die Giftigkeit der Taurocholsäure und der Glycocholsäure mit derjenigen ihres nächsten Derivates, der Cholsäure, so ersehen wir, dass die Paarung mit Taurin, resp. mit Glycocoll, die Giftigkeit der Cholsäure in quantitativer Beziehung bedeutend modificirt; durch das erstere wird die giftige Wirkung verstärkt, durch das letztere abgeschwächt. Auch in physiologischer Beziehung, so weit ich auf Grund meiner angestellten Versuche, die besonders publicirt werden sollen, mittheilen kann, wird die Wirksamkeit der Cholsäure durch die Paarung, wie mit Taurin, so auch mit Glycocoll modificirt; Cholsäure für sich fällt kein Eiweiss, dagegen thun es Taurocholsäure und Glycocholsäure.

Die schweren Störungen, die oft bei Menschen mit Icterus auftreten, haben höchst wahrscheinlich in der Anhäufung der Gallensäure im Blute ihren Grund; ihre Wirkung allein genügt schon, die sogen. cholämischen Intoxicationen zu erklären. Die Erscheinungen, die bei Thieren nach Injectionen von grossen Dosen auftreten, sind sehr denjenigen ähnlich, die bei dem sogen. Icterus gravis beschrieben worden sind. Dagegen haben wir bis jetzt keinen Beweis für die Giftigkeit des Cholesterins. Die wenigen Versuche, die ich darüber machte, sprechen eher für die Ungiftigkeit dieses Gallenbestandtheiles.

Auch neuere Untersuchungen von E. Salkowski[1]) sprechen für die Unschädlichkeit dieses Stoffes; so soll z. B. der Nutzen des Leberthrans auf demselben beruhen.

Ob es richtig ist, die gallensauren Salze so wenig therapeutisch zu verwerthen, als es jetzt üblich ist, erscheint Prof. Kobert sehr fraglich, und ich stimme ihm bei. In der Form von keratinirten Pillen und Klystieren dürften dieselben wohl verwendbar sein; jedenfalls wäre es wünschenswerth, darüber nochmals in grossen Krankenhäusern sorgfältige Untersuchungen anzustellen, ehe man diese zwei Jahrtausende alten Arzneimittel für immer verwirft.

---

[1]) Zeitschrift für analytische Chemie, Bd. 24, 1887, p. 567; Therapeut. Monatshefte, Bd. 2, 1888, p. 232.